

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmaceutické technologie**

Lisovatelnost tabletoviny s kluznými látkami

Compressibility of powder mixture with  
antifrictional agents

Diplomová práce

Hradec Králové, 2012

Tereza Motlová

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, cenné rady a pomoc při zpracování mé diplomové práce.

Dále patří mé poděkování Mgr. Petře Svačinové a Mgr. Pavlu Ondřejčecovi za vstřícnost a ochotu, se kterou se mi věnovali při zpracování jednotlivých úkolů.

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum:

Podpis:

## **Zadání diplomové práce**

Na katedře farmaceutické technologie se dlouhodobě řeší problematika teorie lisování tablet. Výzkum se zaměřuje na 3 oblasti: na rovnice lisování, test stresové relaxace a hodnocení energií lisování vypočtených ze záznamů síla – dráha.

Předmětem této diplomové práce je studium tablet z pohledu energií lisování. Pomocí použité metody je možno zjistit energii předlisování, energii vzniklou ve fázi lisování, energii vázanou v tabletě a dále energii uvolněnou z tablety ve fázi její relaxace.

Konkrétním cílem této diplomové práce je zjištění vlivu 4 kluzných látek na energie lisování. Jako kluzná látka byl hodnocen stearan hořečnatý a koloidní oxid křemičitý ve formě Aerosilu 200, Syloidu AL – 1 a Syloidu 244.

## Abstrakt

Během lisovacího procesu se působením lisovací síly formuje tableta. Dodávaná energie se spotřebovává na vznik vazeb mezi částicemi a molekulami lisovaného materiálu. Z daného důvodu je důležité zjišťovat velikost energií, které se uplatní při formování tablety. Nejběžnější metodou pro zjišťování velikosti energií je hodnocení ze záznamu síla – dráha.

V této práci byly sledovány dva faktory ovlivňující energie lisování. Jednalo se o lisovací tlak o velikosti 5, 10 a 15 kN a dále o studium vlivu kluzné látky na energie lisování. Tyto vlivy byly sledovány na tabletách lisovaných z mikrokrytalické celulosy Avicel PH 102. Jako kluzná látka byl použit stearan hořečnatý, Aerosil 200, Syloid AL – 1 a Syloid 244. Jako parametry energií byly hodnoceny tyto parametry: energie předlisování E1, energie plasticity E2, energie elasticity E3, energie využitá k lisování Elis, celková energie Emax a plasticita.

Z výsledků této práce vyplývá, že lisovací tlak zvyšuje studované energie, kromě plasticity, kde dochází ke snížení tohoto parametru. Přítomnost kluzných látek snižuje parametr E1, E2, Elis, Emax a plasticitu a naopak zvyšuje parametr E3.

## **Abstract**

The tablet is formed by the effect of compression force during compression process. The supplied energy is consumed in the formation bonds between particles and molecules of compressed material. For that reason it is important to determine the size of energy to be applied for forming tablets. The most common method for detecting the size of the energy is rating of force-displacement profile.

In this work were monitored two factors affecting energy compressing. It was a compression pressures of size 5, 10 and 15 kN and research of the influence of frictional materials on the energy compressing. These effects were observed for tablets compressed from microcrystalline cellulose Avicel PH 102. As the frictional material was used magnesium stearate, Aerosil 200, Syloid AL – 1 and Syloid 244. As the parameters of energy were evaluated the following parameters: pre-compression energy E1, plastic energy E2, elastic energy E3, energy used for the compression Elis, total energy Emax and plasticity.

The results of this work indicates that compression pressure increases the studied energy except plasticity, where is reduced of this parameter. The presence of friction substances reduces parameter E1, E2, Elis, Emax and plasticity and on the contrary increases the parameter E3.

# Obsah

<b>1. Úvod.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Teoretická část.....</b>	<b>10</b>
2.1 Charakterizace studovaných pomocných látek .....	10
2.1.1 Mikrokrystalická celulóza (MCC) .....	10
2.1.2 Stearan hořečnatý .....	11
2.1.3 Koloidní oxid křemičitý .....	12
2.1.4 Syloid FP .....	13
2.2 Energie lisování.....	15
2.2.1 Charakterizace lisovacího procesu .....	15
2.2.2 Charakterizace energie lisování .....	15
<b>3. Experimentální část .....</b>	<b>31</b>
3.1 Použité suroviny .....	31
3.2 Použité přístroje .....	31
3.3 Postup práce.....	33
3.3.1 Příprava směsí .....	33
3.3.2 Příprava tablet .....	33
3.3.3 Výpočet energií ze záznamu síla – dráha .....	34
3.3.4 Použitá statistická metoda .....	35
<b>4. Tabulky a grafy .....</b>	<b>36</b>
4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	36
4.2 Tabulky.....	37
4.3 Grafy.....	51
<b>5. Diskuze .....</b>	<b>58</b>
5.1 Energie předlisování.....	58
5.1.1 Vliv lisovacího tlaku .....	58
5.1.2 Vliv typu kluzné látky .....	58

5.2	Energie fáze komprese .....	59
5.2.1	Vliv lisovacího tlaku .....	59
5.2.2	Vliv typu kluzné látky .....	59
5.3	Energie fáze relaxace tablety – parametr E2.....	60
5.3.1	Vliv lisovacího tlaku .....	60
5.3.2	Vliv typu kluzné látky .....	60
5.4	Energie fáze relaxace tablety- parametr E3.....	61
5.4.1	Vliv lisovacího tlaku .....	61
5.4.2	Vliv typu kluzné látky .....	61
6.	Shrnutí závěrů práce.....	62
6.1	Energie předlisování.....	62
6.2	Energie fáze komprese .....	62
6.3	Energie fáze relaxace tablety – parametr E2.....	62
6.4	Energie fáze relaxace tablety – parametr E3.....	63
7.	Seznam použité literatury.....	64



## 1. Úvod

Tablety jsou tuhé, pevné, tvarově určité výlisky, které jsou vyráběné třemi základními postupy: slisováním práškových nebo granulovaných směsí léčivých a pomocných látek, zformováním těchto látek nebo lyofilizací.

Mají nízkou výrobní cenu, vysokou stabilitu, zabezpečují modifikované uvolňování léčivých látek. Tablety také zajišťují zrychlené uvolňování léčivých látek, například při použití tuhých roztoků nebo komplexů léčivých a pomocných látek. Rovněž zabezpečují zpomalené uvolňování nebo řízené uvolňování léčivých látek. Z hlediska místa aplikace je dělíme na orální a perorální, rektální a vaginální tablety.

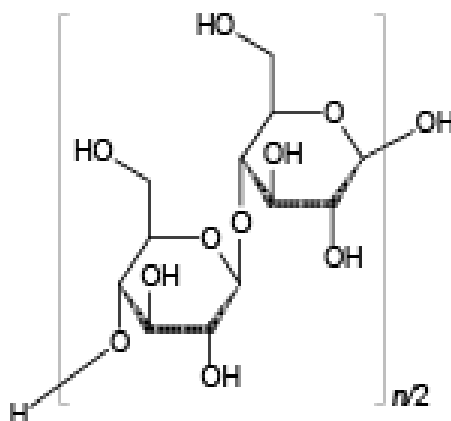
Při vývoji tablet je nutno vycházet z poznatků teorie lisování. Tato práce se zaměřuje na hodnocení vlivu kluzných látek na lisovatelnost tablet při využití parametrů energií lisování.

## 2. Teoretická část

### 2.1 Charakterizace studovaných pomocných látek

#### 2.1.1 Mikrokrystalická celuloza (MCC)

Mikrokrystalická celuloza je řazena mezi polysacharidy s molekulovou hmotností okolo 36 000, obecným vzorcem  $C_6H_{10n+2}O_{5n+1}$  a strukturním vzorcem uvedeným na obrázku č.1.



Obr. č. 1: Strukturní vzorec mikrokrystalické celulosy<sup>1</sup>

MCC<sup>1</sup> je čištěná, částečně depolymerizovaná celuloza vyskytující se ve formě bílého, jemného či zrnitého prášku bez chuti a zápachu. Je prakticky nerozpustná ve vodě, většině organických rozpouštědel jako je aceton, toluen, či bezvodý ethanol, dále ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného (50g/l). MCC je látka stálá, inertní, netoxická, výraznější inkompatibility vykazuje se silnými oxidačními činidly.

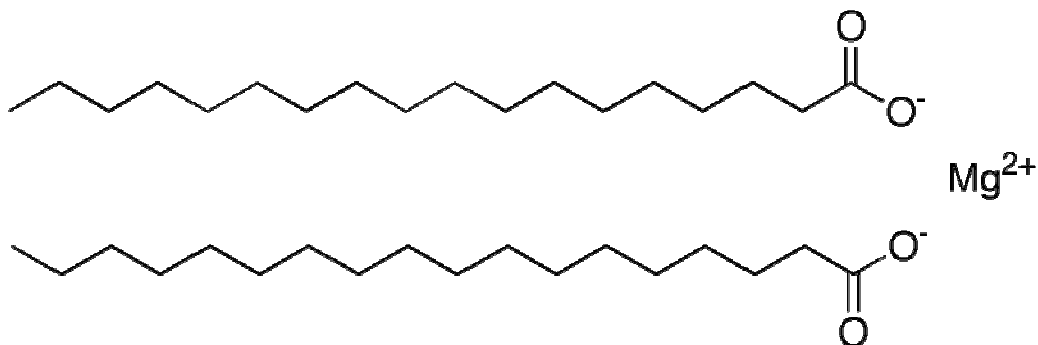
MCC se nejčastěji získává částečnou hydrolýzou celulosy působením minerálních kyselin a následně se suší rozprašováním. Komerčně vyráběná MCC

se liší způsobem výroby, velikostí částic, obsahem vlhkosti a dalšími fyzikálními vlastnostmi. Mezi nejznámější obchodní názvy MCC patří Avicel PH, Vivapur, Emcocel a další. V této diplomové práci byl použit Avicel PH 102.

Ve farmacii představuje MCC jednu z nejpoužívanějších pomocných látek. Využívaná bývá hlavně jako suché a vlhké pojivo a plnivo při přípravě a výrobě perorálních tablet a kapslí, při vlhké granulaci a při přímém lisování. Při přímém lisování se uplatňuje zejména pro svou schopnost zhušťování a tvorbu pevných výlisků. Tato vlastnost je založena na rovnováze mezi viskoelasticitou a malou křehkostí. Díky svému absorpčnímu, lubrikačnímu a antiadhezivnímu působení je nepostradatelnou pomocnou látkou při výrobě pelet.

### 2.1.2 Stearan hořečnatý

Stearan hořečnatý<sup>2</sup> je směs hořečnatých solí různých mastných kyselin obecného vzorce  $C_{36}H_{70}MgO_4$  a strukturního vzorce uvedeného na obrázku č.2.



Obr. č. 2: Strukturní vzorec stearanu hořečnatého<sup>3</sup>

Největší zastoupení zde má kyselina stearová a palmitová. Je to bílý, velmi jemný prášek, na dotek mastný, který je prakticky nerozpustný ve vodě a bezvodém ethanolu a éteru. Uchováván by měl být v dobře uzavřených nádobách, na suchém a chladném místě.

Stearan hořečnatý je všeobecně považován za bezpečnou, stabilní látku, která je vhodná do přípravků určených ke konzumaci člověkem. Proto se využívá

nejen v potravinářském průmyslu, ale i jako kluzná látka při výrobě tablet, tobolek a prášků. Při lisování tablet omezuje přilnutí tabletoviny na trny, odvádí teplo vznikající při lisování tablet do matrice a tím snižuje teplotu tablety a zlepšuje vysouvání tablety z matrice.

### 2.1.3 Koloidní oxid křemičitý

Koloidní oxid křemičitý<sup>4</sup> neboli aerosil je lehký, jemný, bílý prášek bez chuti a zápachu se sumárním vzorcem  $\text{SiO}_2$  a molekulovou hmotností 60,08. Průměrná velikost částí se pohybuje mezi 7 nm – 16 nm. Je rozpustný v horkých roztocích alkalických hydroxidů, nerozpustný ve vodě a minerálních kyselinách (výjimku tvoří kyselina fluorovodíková). S vodou tvoří koloidní disperze.

Koloidní oxid křemičitý je považovaný za netoxickou a nedráždivou pomocnou látku a je hojně využíván jak v potravinářském průmyslu, tak i v kosmetickém a farmaceutickém průmyslu. Díky malé velikosti částic a velkému specifickému povrchu je často používán jako kluzná látka při výrobě tablet a zrněných prášků, kde zlepšuje tokové vlastnosti suchých prášků. Přidává se k práškovité směsi nebo granulátu, kde dochází k absorpci koloidního oxidu křemičitého na povrch zrn granulátu. Ve fázi předlisování zprostředkovává rovnoměrné rozprostření zrn granulátu v matrici, při plnění matrice umožňuje rovnoměrné plnění matrice. Oba tyto účinky jsou dány snížením tření.

Uplatnění nachází i jako stabilizátor emulzí a dalších polotuhých přípravků, při použití ve vodných přípravcích, jejichž pH se pohybuje v rozmezí 0 – 7,5 má schopnost zvyšovat viskozitu, nad pH 7,5 viskozitu spíše snižuje. Může být přidáván do čípků, kde zabraňuje sedimentaci a zpomaluje rychlost uvolňování.

Při intraperitoneálním a podkožním podání způsobuje lokální reakce a granulomy, proto by neměl být podáván parenterálně.

Uchováván by měl být v čistých, dobře uzavřených nádobách.

Různé druhy koloidního oxidu křemičitého, které jsou komerčně vyráběny, se mohou lišit velikostí částic, povrchovou plochou a hustotou. V této diplomové práci byl použit Aerosil 200.

#### 2.1.4 Syloid FP

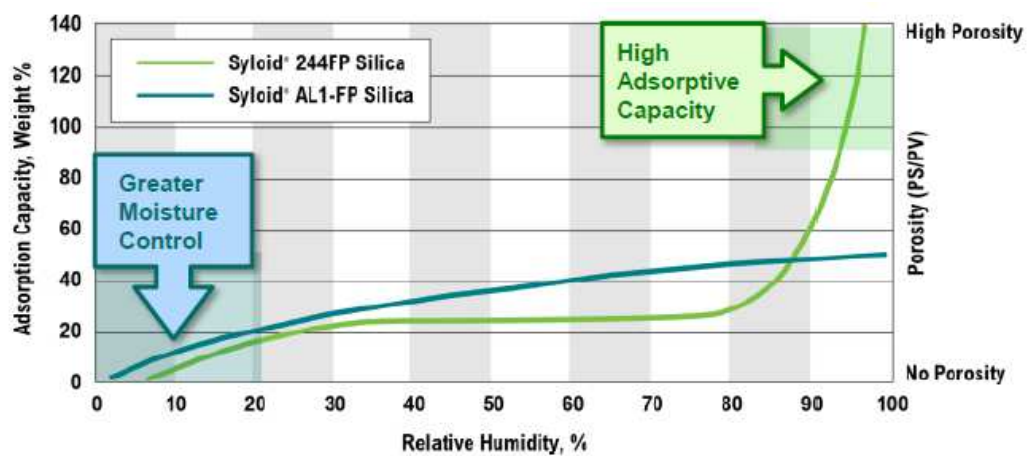
Pod označením Syloid FP<sup>5</sup> můžeme nalézt mnoho různých druhů Syloidů, které se liší jednotlivými vlastnostmi a použitím. Syloidy jsou tvořeny netoxickým, syntetickým amorfním oxidem křemičitým, který se vyskytuje ve formě jemného, bílého prášku bez chuti a zápachu. Pro všechny druhy je typická vysoká úroveň čistoty, dobře definovaná velikost částic, absorpční kapacita a povrchová morfologie. Kombinace těchto vlastností umožňuje zlepšovat tokové vlastnosti, podporovat důsledné uvolňování látek, zvyšovat biologickou dostupnost a zároveň poskytovat ochranu před degradací.

Díky své vysoké pórovitosti mohou být používány jako nosiče aktivních látek, protože tato pórovitost jim umožňuje absorbovat až 300g kapaliny na 100g oxidu křemičitého. Takto mohou tekutiny snadno přejít do sypkých prášků, ze kterých mohou být připraveny perorální léčivé formy.

V koncentracích mezi 0,25 % – 2,0 % zlepšují tokové vlastnosti. Vhodné tokové vlastnosti mohou zvýšit tvrdost tablet, snížit drobivost a přilnavost ke stěnám použitého vybavení. Vzhledem ke své vysoké pórovitosti mohou v průběhu lisování zabránit vytlačení tekuté složky. V tabletách mohou zastávat funkci vysoušedla, čímž zvyšují stabilitu tablet.

V rámci této diplomové práce byly použity následující Syloidy: Syloid 244 FP a Syloid AL – 1 FP. Průměrná velikost částic Syloidu 244 FP se pohybuje okolo 2,5 – 3,7  $\mu\text{m}$ , u Syloidu AL – 1 FP je průměrná velikost částic 7,0 – 9,0  $\mu\text{m}$ . Syloid 244 FP je schopen vázat 1,6 ml tekutiny na 1 g, Syloid AL – 1 FP váže 0,4 ml na 1g.

Syloid 244 FP vykazuje nejlepší reologické vlastnosti a zdá se nejvýhodnější pro absorpci kapalin. Syloid AL – 1 se nejčastěji používá pro ochranu ve vodě rozpustných aktivních látek z důvodů vysoké absorpční kapacity již při nízké relativní vlhkosti. Tyto vlastnosti shrnuje obrázek č. 3.



Obr.č. 3: Srovnání Syloidu 244 FP a Syloidu AL – 1 FP <sup>5</sup>

## **2.2 Energie lisování**

### **2.2.1 Charakterizace lisovacího procesu**

Tablety jsou nejčastěji vyráběny lisováním, kde je využívána schopnost volně nasypných práškových částic zhušťovat se působením tlaku do pevného vylisku určitého tvaru.

Mezi hlavní faktory<sup>6</sup>, které ovlivňují lisovatelnost tabletoviny patří:

- krystalický tvar – pro lisování je vhodný pravidelný tvar krystalů, zhoršená lisovatelnost je u látek, které se vyskytují v jednodílné a kosočtverečné formě
- velikost částic – optimální velikost částic je 0,25 nm – 0,30 nm, menší částice snáze tvoří pevné tablety, ty se ovšem pomaleji rozpadají
- pórovitost materiálu – část pórů by měla být zachována i po skončení lisování, jelikož se póry podílí na rozpadavosti tablet, látky více pórovité obsahující více vzduchu se lisují obtížněji
- teplota tání – látky s nižší teplotou tání vykazují vyšší přilnavost k matici, proto se látky tající pod 75°C kombinují s plnivem, které jejich teplotu tání zvyšují
- vlhkost – určitý stupeň vlhkosti je pro lisování nezbytný, ovšem pokud by byla vlhkost tabletoviny vyšší mohlo by docházet k přilepování na lisovací trny

### **2.2.2 Charakterizace energie lisování**

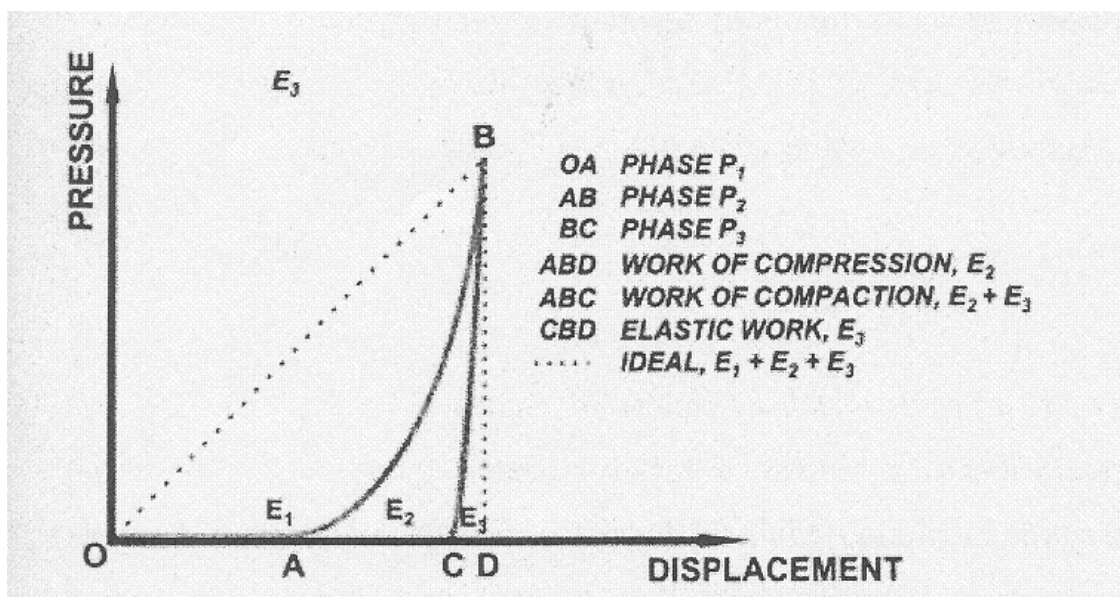
Energie lisování mohou být popsány více způsoby, v této diplomové práci bylo využito hodnocení pomocí závislosti dráhy na čase.

Záznam síla - dráha<sup>7</sup> může být rozdělen do tří fází, kde jsou každé této fázi připsány určité fyzikálně - mechanické charakteristiky probíhající během lisování.

V průběhu fáze  $P_1$  dochází k přeskupování a přibližování částic bez znatelného zvýšení tlaku. Fáze  $P_2$  je charakterizována zvýšením tlaku až do požadovaného maxima. Během této fáze dochází k plastické deformaci částic a přeskupení částic vede k různému stupni soudržnosti částic. Fáze  $P_3$  zahrnuje postupné uvolnění použitého napětí a částice podléhají elastické obnově za současného poklesu hustoty. Průběh těchto fází je znázorněn na obrázku č.4.

Energie  $E_1$  zde představuje energii, která byla vynaložena na tření, energie  $E_2$  prezentuje energii využitou na tvorbu tablety a energie  $E_3$  odpovídá energii uvolněné v důsledku elastické deformace.

Pro tento záznam platí rovnice:  $E_1 + E_2 + E_3 = E_{IDEAL}$ , kde  $E_{IDEAL}$  představuje celkově vynaloženou energii.



Obr. č. 4 : Záznam lisovacího procesu pomocí síly – dráhy<sup>7</sup>



### 2.2.2.1 Využití záznamu síla – dráha při zkoumání vlastností látek používaných pro výrobu tablet

O. Antikainen a J. Yliruusi<sup>8</sup> sledovali chování různých materiálů při lisování. Využili křivky síla – dráha k získání potřebných hodnot, které prezentují plastické a elastické vlastnosti a fragmentaci.

Zkoušené látky byly:  $\alpha$ -laktosa monohydrát, mikrokrystalická celulóza (Avicel PH-101 a PH-200), kukuřičný škrob a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (Calipharm). Ke každé látce bylo přidáno 0,5% stearanu hořečnatého jakožto kluzné látky a následně byly tyto směsi mixovány po dobu 5 minut. Po skončení mixování byly směsi skladovány 3 dny při teplotě 22°C a relativní vlhkosti 55%. Lisování probíhalo v excentrickém tabletovacím lisu při různé lisovací síle a rychlostí 34 otáček za minutu.

Bylo zjištěno, že záznam síla- dráha je ovlivněn pouze vlastnostmi směsi. Vliv lisovacího zařízení či jeho nastavení nemá na tvar křivky síla - dráha vliv. Tato metoda může být tedy použita ke stanovení hodnot plasticity, elasticity a fragmentace.

Ze zjištěných hodnot vyplynulo, že hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát je nejméně plastický materiál, zatímco Avicel PH-101 si zachovává nejlepší plastické vlastnosti i při vysokých tlacích.

Při hodnocení elasticity bylo zjištěno, že prvotní pokles a následné zvýšení elastických vlastností u kukuřičného škrobu a mikrokrystalické celulósy byl pravděpodobně způsoben vzduchem uvnitř tablet. Při nízkém lisovacím tlaku je množství pohlceného vzduchu stále vysoké, jelikož jsou vytvářeny jakési vzduchové bubliny, které zvyšují hodnoty elasticity. Při vyšších tlacích a vyšších hustotách je vliv zachyceného vzduchu méně významný, protože byl z tablet již odstraněn.

Největší elasticitu vykazoval kukuřičný škrob, elastické hodnoty byly vysoké zejména při nižším lisovacím tlaku. Kukuřičný škrob nevytváří soudržné tablety při tlaku nižším než 78MPa. Nejnižší elastické vlastnosti vykazovala mikrokrystalická celulóza, kdy byly již při nižších lisovacích tlacích tvořeny ucelené tablety. Se zvyšujícím se tlakem nejvíce rostla elasticita laktosy.

P. Kása et al.<sup>9</sup> hodnotili lisovatelnost některých často používaných pomocných látek, jak samotných tak i při použití v binárních směsích.

Použité látky byly: mikrokrytalická celulóza (Avicel PH 102) jakožto suché pojivo. Ludipress složený z 3,5% PVP( pevné pojivo), 93%  $\alpha$ -Pharmatose monohydrát (plnivo) a 3,5% PVPP (desintegrant), Tablettose (  $\alpha$ -laktosa monohydrát) a Pharmatose DCL-11 ( sprejově sušená  $\alpha$ -laktosa monohydrát).

Binární směsi byly tvořeny : Avicel PH 102/Ludipress, Avicel PH 102/Tablettose a Avicel PH 102/Pharmatose DCL-11 v poměru 30/70, 40/60, 50/50 a 60/40 (% w/w). Tyto směsi byly míseny při 50 ot/min po dobu 8 minut, následně bylo přidáno 1% stearanu hořečnatého a mísení pokračovalo po dobu 2 minut. Celková hmotnost práškové směsi byla 200 g. Od každé směsi bylo lisováno 10 tablet o hmotnosti 250 mg  $\pm$  10 mg při tlaku 10 kN, teplotě 24°C a relativní vlhkosti 45%.

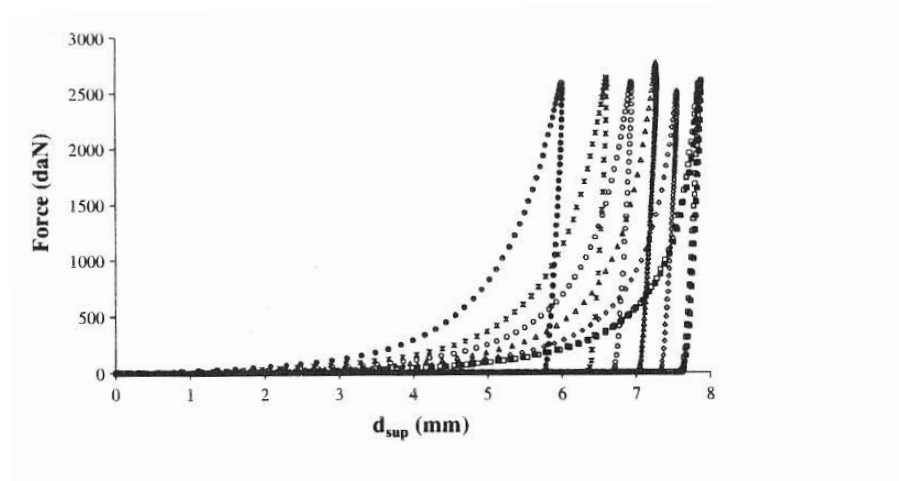
Potřebné energetické parametry byly zjištěny ze záznamu síla – dráha. Ludipress a Pharmatose DCL-11 vykazovaly abnormální křivky síla – dráha, zřejmě kvůli vysokému tření již v předlisovací fázi. Lisování těchto látek není možné bez přídavku dalších pomocných látek.

Binární směsi byly porovnávány prostřednictvím lisovacího procesu a energetických parametrů. Avicel PH 102 zlepšoval lisovatelnost všech látek. Lisovatelnost Pharmatose DCL-11 a Tablettose byla nejlepší při poměru 1:1, u Ludipressu bylo dosaženo lepší lisovatelnosti pouze pokud bylo množství Avicelu PH 102 40% a více.

V. Busignies et al.<sup>10</sup> porovnávali lisovatelnost tří pomocných látek a lisovatelnost jejich binárních směsí. Použitými látkami byly: mikrokrytalická celulóza ( Vivapur 12), laktosa ( Fast Flo) a fosforečnan vápenatý ( A TAB). Látky byly prosety přes síto o velikosti ok 100-180  $\mu$ m a následně uchovávány 3 dny při relativní vlhkosti 48  $\pm$  6%. Binární směsi Vivapur 12/A TAB, Vivapur 12/Fast Flo a A TAB/Fast flo byly připraveny v hmotnostních poměrech 20/80, 35/65, 50/50, 65/35 a 80/20 %. Tablety byly lisovány s přídavkem 0,5% stearanu hořečnatého při tlaku 5 – 280 MPa.

Lisovací cyklus byl zaznamenán prostřednictvím síly – dráhy, následně byly vypočteny energie lisování. První fáze lisování zahrnující přeskupování částic byla nejnižší u Fast Flo a nejvýznamější byla pro Vivapur 12.

Ke srovnání energetických parametrů jednotlivých materiálů i binárních směsí byly použity specifické energie : specifická energie komprese  $E_{sp\ cp}$  a specifická energie regenerace  $E_{sp\ exp}$ .



Obr. č. 5: Záznam síla – dráha u binární směsi Vivapur 12/Fast Flo při tlaku 280 MPa<sup>10</sup>

Specifická energie komprese byla nejnižší pro A TAB, střední pro Fast Flo a vývoj této energie u těchto látek je lineární pro tlak vyšší než 50 MPa. Nejvyšších hodnot  $E_{sp\ cp}$  bylo dosaženo u Vivapur 12, vývoj nebyl lineární a při tlaku vyšším jak 150 MPa zůstávala tato energie téměř konstantní. Při tlacích 0 – 70 MPa byly hodnoty specifické energie regenerace  $E_{sp\ exp}$  nulové u všech tří materiálů. Při vyšších hodnotách tlaku došlo k zvýšení  $E_{sp\ exp}$ . Nejvyšší zvýšení  $E_{sp\ exp}$  bylo pozorováno u Vivapur 12.

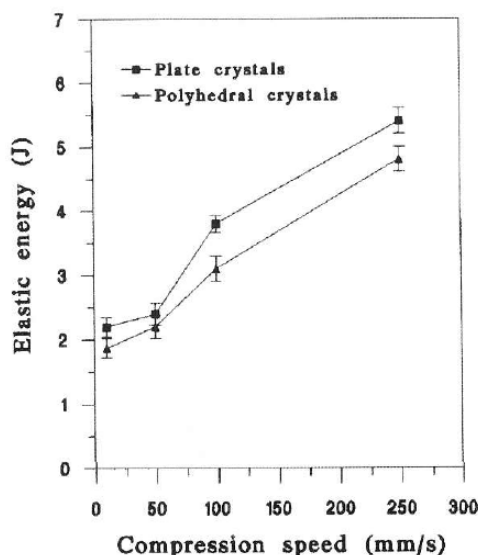
U binárních směsí byla zjištěna výraznější lineární závislost  $E_{sp\ cp}$ . Směsi obsahující Vivapur 12 dosáhly výraznějších hodnot  $E_{sp\ exp}$ . Hodnoty  $E_{sp\ exp}$  u směsí obsahující A TAB a Fast Flo se zřetelně snížily, pokud byla koncentrace A Tab vyšší než 50% a Fast Flo vyšší než 35%. U binárních směsí byla prokázána lineární závislost specifické energie komprese ke složení směsi, u specifické energie regenerace tato linearita zjištěna nebyla.

H. A. Garekani et al.<sup>11</sup> se ve své práci zaměřili na vliv krystalické struktury paracetamolu na lisovací vlastnosti.

Použitým materiálem byl práškový paracetamol a ethanol bezvodý 99,5%. Krystalizace paracetamolu probíhala z vodných a ethanolických roztoků, získané krystaly paracetamolu byly následně přesítovány, aby získaná velikost krystalů byla v rozmezí 105 – 210  $\mu\text{m}$ . Lisování probíhalo za použití síly o velikosti 30 kN a získané tablety vážily 400 mg.

Krystaly byly získány ve dvou variantách – polyhedrální, mnohostěnné krystaly a krystaly ve formě tenkých plátek. Ve velikosti těchto dvou forem krystalů jsou značné rozdíly, které jsou vysvětlovány stimulací růstu polyhedrálních krystalů a na druhou stranu silnou inhibicí růstu krystalů ve formě tenkých plátek. Mnohostěnné krystaly vykazovaly vyšší relativní hustoty pro daný tlak a během lisování vykazovaly vyšší stupeň zhutnění. Toto je možné vysvětlit vyšším třením a vyššími soudržnými silami mezi tenkými krystaly díky jejich velkému a plochému povrchu částic.

Mnohostěnné krystaly vykazovaly zřetelnější plastické chování v porovnání s křehkými tenkými krystaly. Tablety z polyhedrálních krystalů projevovaly nižší elastické energie než tablety z druhého typu krystalů při různých lisovacích tlacích a silách. Toto zachycuje obrázek č.6.



Obr. č. 6: Vliv rychlosti lisování na elastickou energii<sup>11</sup>

H. Mohammed a kolektiv<sup>12</sup> se zabývali studiem soudržnosti a radiální pevností dvousložkových tablet. Tyto tablety byly tvořeny jednou špatně slučitelnou látkou, tu představoval paracetamol a druhou látkou, která byla naopak dobře slučitelná – tu představovala mikrokrytalická celulóza ( Avicel PH 102). Průměrná velikost částic mikrokrytalické celulózy (MCC) byla 80  $\mu\text{m}$ , paracetamolu 10  $\mu\text{m}$ . Hustota MCC byla 1600  $\text{kg/m}^3$ , paracetamolu 1300 $\text{kg/m}^3$ .

Směsi MCC a paracetamolu byly připraveny v různých hmotnostních poměrech v rozmezí od 1:9 do 9:1. Hmotnost lisovaných tablet byla 1g a lisovány byly tlakem o velikosti 20kN . Jelikož jsou obě použité látky citlivé na vlhkost, byly tablety sušeny po dobu 24 hod při 60°C.

Výsledky ukázaly, že chování dvousložkových tablet je výrazně závislé na použitém objemu MCC. Paracetamol má vliv na chování dvousložkových tablet do poměru 46 : 54% paracetamolu v MCC. Pokud dosáhla MCC objemu vyššího jak 61%, došlo ke zvýšení plastické energie vlivem vysoké plastické deformovatelnosti MCC.

F. Podczec a P. Révész<sup>13</sup> zkoumali vlastnosti mikrokrytalické a mikrojemné celulózy. Porovnávány byly vlastnosti jako tření, slučitelnost či zvětšování objemu.

Použitými materiály byly: mikrokrytalická celulóza (MCC) od 6 různých výrobců a mikrojemná celulóza ( MFC) od 7 různých výrobců. MCC a MFC se liší stupněm krystalinity : u vzorků z MCC se nacházel v rozmezí 30 – 50% a u vzorků z MFC byl v rozmezí 15 – 45%. Tablety byly lisované v rozmezí 0,2 – 10,5 kN, hmotnost tablet byla 300 mg.

Změřením objemových vlastností bylo zjištěno, že lze odlišit produkty z MCC a produkty z MFC. Všechny produkty z MCC vykazovaly vhodné rozmezí celkového objemu v hodnotách 2,0 – 4,0  $\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$ , zatímco u vzorků z MFC byly ty to hodnoty kromě dvou vzorků vyšší než horní hranice. U vzorků z MCC můžou být tokové vlastnosti zlepšeny přidáním kluzné látky, zatímco u vzorků z MFC se tento postup zdá neúčelný. Ke zlepšení tokových vlastností se zdá být účelné odstranit jemné částice a zmenšit velikosti částic. Všechny

produkty vykazovaly podobné hodnoty pro tření. Skutečná hustota produktů z MCC byla mírně vyšší než u produktů z MFC. Tyto rozdíly jsou vysvětlovány různým stupněm krystalinity.

Dále bylo zjištěno, že mikrokrytalické celulosy jsou deformovány zejména plastickým tokem, jelikož hodnoty střední meze tlaku byly nižší než 80 MPa. Vzorky z MCC měly obecně nižší hodnoty střední meze tlaku než vzorky z MFC, ačkoliv 1 vzorek MCC ukazoval atypicky vyšší hodnotu než ostatní. To bylo zřejmě způsobeno tím, že vzorek je tvořen velkými, nepoddajnými částicemi, které mají vláknitou strukturu.

Dále byly porovnávány hodnoty energií získané ze záznamu síla – dráha, konkrétně E2 a E3. Energie E2 představuje energii využitou na vlastní tvorbu tablet, energie E3 představuje energii uvolněnou z tablety po vylisování v důsledku elastické deformace. Hodnoty E2 byly obecně mnohem vyšší u vzorků z MCC než u vzorků z MFC, ale E3 byla ve většině případů nižší. Tento rozdíl může být dán rozdílným stupněm krystalinity.

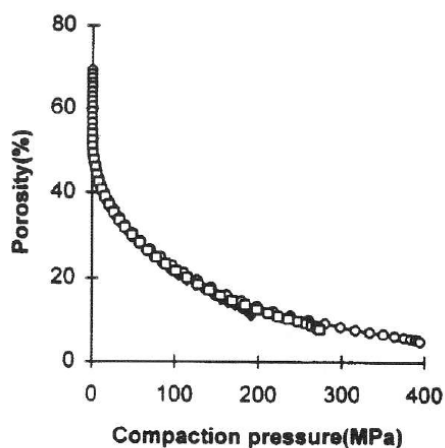
Tablety lisované ze vzorků MCC byly obecně pevnější než tablety vzorků z MCF. Vyšší plasticita produktů z MCC je dána tvorbou silných vodíkových vazeb během lisování.

H. Kim et al.<sup>14</sup> studovali zhutňování různých typů pektinu a jeho binárních směsí. Pektin je netoxický, rozpustný polysacharid složený z kyseliny D-galakturonové a jejího methylesteru spojeného 1-4 glykosidickou vazbou. Komerčně vyráběný pektin je vyráběný ve dvou variantách: jako pektin s nízkým stupněm methoxylace, tj. mezi 30 – 37% a pektin s vysokým stupněm methoxylace, tj. 65 – 72%.

Použitými materiály byly: pektin typ 170 (pektin s nízkým stupněm methoxylace) a pektin typ 621 (pektin s vysokým stupněm methoxylace). Binární směsi byly tvořeny pektinem a mikrokrytalickou celulosou (Avicel PH-101) v hmotnostním poměru 50/50 a přísadkou 1% stearanu hořečnatého jako kluzné látky.

Přestože oba typy pektinů vykazovaly lisovatelnost i soudržnost v přijatelném rozmezí hodnot, stupeň sypanosti byl u obou typů nízký. Další

výsledky naznačily, že počáteční snížení pórovitosti je velmi vysoké se zvyšujícím se tlakem. Odolnost proti dalšímu zhutnění zřetelně vzrostla při působení vyšší síly a další snížení objemu vyžaduje aplikaci výrazně vyšších tlaků. Tento vliv na pórovitost zachycuje obrázek č. 7.



Obr. č.7: Vliv lisovacího tlaku na pórovitost<sup>14</sup>

Při srovnání tablet tvořených z dvou různých typů pektinů bylo zjištěno, že pevnější a soudržnější tablety byly získány při použití vysoce methoxylovaného pektinu. Oba typy pektinů vykazovaly podobný obsah vlhkosti a velikost částic.

Oba typy pektinů jsou tvrdé, pevné a špatně kompaktilní látky. Pro získání tablet s přijatelnou kvalitou je nutné, aby pektiny byly smíchány s plasticky deformovatelnými, velmi kompaktilními pomocnými látkami, které zlepšují lisování.

Při zkoumání binárních směsí se potvrdilo, že citlivost jednotlivých materiálů z hlediska lisovatelnosti a stlačitelnosti se snižuje v pořadí Avicel > směs Avicel/pektin > pektin.

O. F. Akande et al.<sup>15</sup> sledovali vliv lisovací rychlosti na zhutňovací vlastnosti látek při použití jednoduchého lisování a při použití předlisování a hlavního lisování.

Použitým materiálem byl paracetamol a mikrokrytalická celulóza ( Avicel PH 101). Obě látky byly samostatně přesety přes sadu testovacích sít, aby bylo

dosaženo velikosti částic 45 – 125  $\mu\text{m}$  a poté byly sušeny při teplotě 110°C. Směs paracetamolu a mikrokrytalické celulosy v poměru 1:1 byla lisována při tlaku 80, 160, 240 a 320 MPa při jednoduchém lisování a při kombinaci tlaků 80/160, 160/80, 240/320 a 320/240 MPa pro předlisování a hlavní lisování. Lisovací rychlost byla 78, 120, 210 a 390 mm/s. Pro každý tlak a každou lisovací rychlost byly lisovány 4 tablety o hmotnosti 500 mg.

Plastické a elastické energie lisování byly získány ze záznamu síla – dráha pořízeného během lisování.

U jednoduchého lisování bylo zjištěno, že se zvyšující se lisovací rychlostí klesá u tablet radiální pevnost. Toto snížení radiální pevnosti bylo výrazné u všech lisovacích rychlostí a tlaků, nicméně lisovací rychlost vykazovala nejnižší vliv na radiální pevnost při lisovacím tlaku 80 MPa. Radiální pevnost se zvyšovala se zvyšujícím lisovacím tlakem. Elastické energie se se zvyšující lisovací rychlostí snižovaly, zatímco u plastických energií došlo ke zvýšení se zvyšující se lisovací rychlostí.

Při kombinaci předlisování a hlavního lisování se ukázalo, že pokud je lisovací tlak ve fázi předlisování vyšší a při hlavním lisování nižší, snížení radiální pevnosti je vyšší. Stejně jako u jednoduchého lisování se radiální pevnost zvyšovala při použití vyšších lisovacích tlaků. Elastické energie se výrazně neměnily při zvýšení lisovací rychlosti. Plastické energie se zvyšovaly se zvyšující se lisovací rychlostí, stejně jako u jednoduché lisování.

Při porovnání jednoduchého lisování a kombinace předlisování a hlavního lisování bylo zjištěno, že se radiální pevnost lisovaných tablet snižuje se zvyšující se lisovací rychlostí. Plastické energie se obecně zvyšovaly, poměr elastické a plastické energie se také zvyšoval, jak se materiál stával elastickým, což vedlo ke snížení radiální pevnosti se zvyšující se rychlostí lisování.

#### **2.2.2.2 Vliv kluzných látek na lisování**

V. Velasco a kolektiv<sup>16</sup> porovnávali vliv přidané kluzné látky na parametry záznamu síla – dráha. Pomocné látky byly použity dvě : maltodextrin Maltrin M150 a maltodextrin Maltrin M510. Použité kluzné látky byly : stearan



hořečnatý, stearyl fumarát sodný (PRUV) a glyceryl ester palmito-stearové kyseliny (PRECIROL).

Pomocné látky byly smíchány s kluznými látky ve třech různých koncentracích ( 0,5%, 1% a 2%), následně byly míchány v mixovacím zařízení po dobu 2 minut a 10 minut při 50 otáčkách za minutu.

Tablety o výšce 4mm byly lisovány při třech různých tlacích ( 50MPa, 100 MPa a 200 MPa).

Z výsledků bylo zjištěno, že směsi maltodextrinu M150 s kluznými látkami a směsi maltodextrinu M510 s kluznými látkami nevykazovaly rozdíl v uvolněné energii ani v energii uchovávané v tabletě. Vliv koncentrace a doby mixování byl proměnlivý a rozdílný pro oba maltodextriny. Při vyšším lisovacím tlaku byla vyšší uvolněná energie i energie zůstávající v tabletě.

Dále bylo zjištěno, že plasticita maltodextrinu M510 je vyšší než maltodextrinu M150, ale tento rozdíl je eliminován po přidání kluzných látek. Maltodextrin M150 měl větší schopnost tvořit výlisky díky snazšímu rozpadu nebo přeskupení na začátku lisování.

Přidané kluzné látky zvyšovaly uvolněnou energii a snižovaly tření. Tablety ze směsí maltodextrinu M510 se stearanem hořečnatým a stearyl fumarátem sodným prokázaly nižší tření a rozpínání a u těchto dvou mazadel byla vyšší energie zůstávající v tabletě.

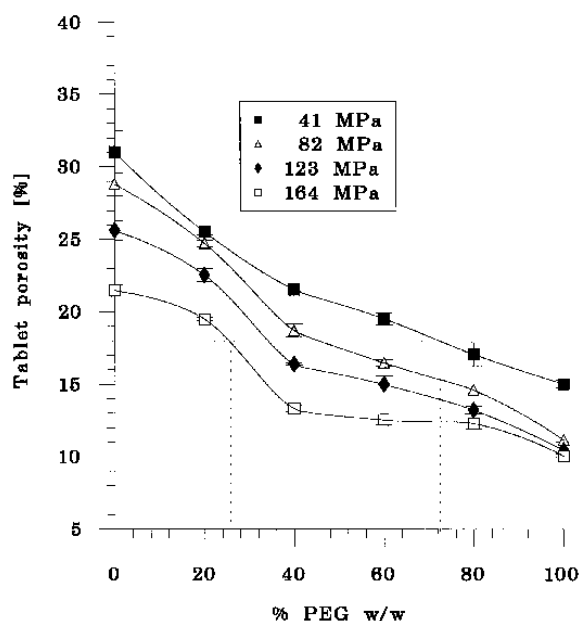
### **2.2.2.3 Vliv lisovacího tlaku na pórovitost tablet**

H. Larhrib a J. I. Wells<sup>17</sup> se zabývali vlivem lisovacího tlaku na plastické a poddajné látky. Použité látky byly : polyethylenglykol ( PEG 10 000) a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát ( Emcompress).

Polyethylenglykol (PEG) byl vystaven teplotě 100°C po dobu 30 minut, poté se nechal zchladnout na pokojovou teplotu. Vzorek byl skladován v přítomnosti oxidu fosforečného po dobu 24 hodin. Následně byly PEG a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (DCP) prosety. Získané částice měly velikost 250-355 µm. Pokračovalo se sušením až do požadovaného obsahu vlhkosti (méně než 0,3%). Odvážené množství binárních směsí DCP obsahujících

0, 20, 40, 60, 80 a 100% PEG bylo míseno po dobu 15 minut při 40 otáčkách za minutu. K lisování tablety bylo vždy použito 500 mg vzorku a lisování probíhalo při následujících tlacích: 41, 82, 123 a 164 MPa.

Nejprve byl sledován vliv lisovacího tlaku na pórovitost tablet tvořených PEG, DPC či kombinací těchto látek. Tento vliv zachycuje obrázek č. 8.



Obr. č. 8: Vliv lisovacího tlaku na pórovitost tablet<sup>17</sup>

Čistý PEG vykazoval nejnižší pórovitost při kterémkoliv tlaku v porovnání se směsí či čistým DCP. Jelikož je PEG velmi plastický materiál, jeho přidání do směsi sebou nese zvýšení lisovací tlaku a s tím spojené snížení pórovitosti. Tablety obsahující menší množství PEG byly méně stlačitelné, vykazovaly vyšší pórovitost a musel být použit vyšší tlak, aby došlo k zhutnění.

Dále byla zkoumána závislost radiální pevnosti na obsahu PEG při daných tlacích. Radiální pevnost se zvyšuje s obsahem PEG a nejvyšších hodnot dosahovala mezi 40 a 80% PEG v závislosti na použitém tlaku. Tablety obsahující 60% PEG a lisované při 41 MPa vykazovaly stejnou radiální pevnost jako tablety s obsahem 20% PEG a lisované při tlaku 123 MPa.

Bylo zjištěno, že tablety obsahující 80% PEG a 20% DCP jsou nejvýhodnější, jelikož pohlcují nejméně energie a tablety jsou zároveň

mechanicky odolné. Tento výzkum ukázal, že použitím směsi plastické látky (PEG) v kombinaci s křehkou látkou (DCP) získáme tablety s vyšší odolností než při použití samotné čisté látky.

Vliv lisovacího tlaku na pórovitost tablet u jednotlivých látek i binárních směsí zkoumali i V. Busignies et al.<sup>10</sup>.

Použitými látkami byly: mikrokrytalická celulóza ( Vivapur 12), laktosa ( Fast Flo) a bezvodý fosforečnan vápenatý ( A TAB). Látky byly prosety přes síto o velikosti ok 100-180  $\mu\text{m}$  a následně uchovávány 3 dny při relativní vlhkosti  $48 \pm 6\%$ . Binární směsi Vivapur 12/A TAB, Vivapur 12/Fast Flo a A TAB/Fast flo byly připraveny v hmotnostních poměrech 20/80, 35/65, 50/50, 65/35 a 80/20 %. Tablety byly lisovány s přidavkem 0,5% stearanu hořečnatého a lisovány při tlaku 5 – 280 MPa.

A TAB prokázal nejmenší lisovatelnost. Při tlaku v rozmezí 0 – 210 MPa byla pórovitost snížena o 50%, zatímco u dalších dvou látek došlo ke snížení pórovitosti o 80%. Bylo zjištěno, že pokud se zvyšuje obsah A TAB, rozsah pórovitosti se snižuje. Existuje zde lineární závislost mezi složením směsi a porozitou.

#### **2.2.2.4 Vliv doby mísení při lisování tablet**

S. Patel, A. M. Kaushal a A. K. Bansal<sup>18</sup> studovali vliv stearanu hořečnatého ve směsi dalších látek na dobu míchání a rychlost tabletování.

Byly použity dva vzorky stearanu hořečnatého (MS) : vzorek I a II lišící se výrobcem, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (DCP) a mikrokrytalická celulóza (MCC). Připravené směsi obsahovaly: 92% DCP, 8% MCC a 0,2% MS a byly míseny po dobu 10, 20 a 30 minut při 20 otáčkách za minutu. Tablety o hmotnosti 300 mg byly lisovány při tlaku 13,8 kN, relativní vlhkosti 40% a teplotě 25°C. Při hodnocení rychlosti tabletování byla použita rychlost 10,7 ot/min, 13,8 ot/min a 17,5 ot/min.

Výsledky byly hodnoceny na základě záznamu síla – dráha a síla – čas. Z výsledků vyplynulo, že čím delší je doba mísení, tím výhodnější je distribuce

částic MS ve směsi, což příznivě ovlivňuje rozmístění částic. Při srovnání vzorků I a II vykazoval vzorek I menší velikost částic a větší povrchovou plochu, což umožnilo jeho lepší distribuci částic ve směsi. Na základě různé velikosti částic, povrchové plochy a vzájemné vzdálenosti atomů od sebe můžou být odlišeny vzorky MS.

Dále bylo zjištěno, že při vyšší rychlosti tabletování dochází ke snížení možnosti tvorby nových povrchů. Při prodloužení doby mísení bylo pozorováno snížení třetí u obou vzorků.

#### **2.2.2.5 Vliv vlhkosti na lisovací proces**

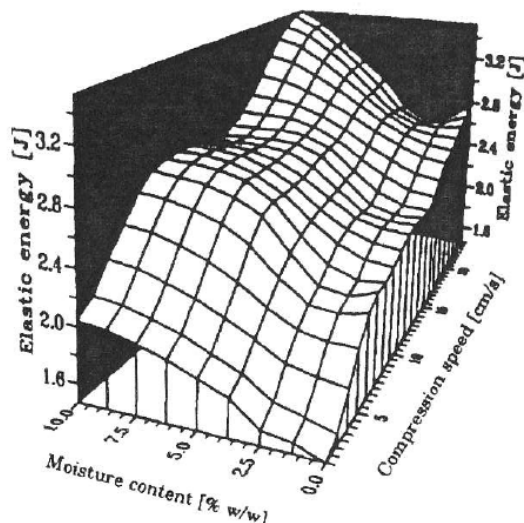
Vliv obsahu vlhkosti a rychlosti lisování na vysouvací sílu, plastickou a elastickou energii hodnotili A. Nokhodchi et al.<sup>19</sup>.

Použitou látkou byl práškový ibuprofen, jehož částice byly upraveny na velikost 45 – 125  $\mu\text{m}$  a hmotnostní obsah apyrogenní vody byl 1, 2,5, 3,5, 5, 7,5 a 10%. Tyto směsi byly následně míseny po dobu 10 minut při 40 ot/min. Lisování probíhalo při tlaku 10 kN a hmotnost lisovaných tablet byla 400 mg.

Bylo zjištěno, že pokud dojde k zvýšení obsahu vlhkosti v tabletách, dochází následně ke snížení vysouvací síly při všech lisovacích rychlostech.

Dále bylo prokázáno, že vlhkost má výrazný vliv na zvýšení plastické energie, pokud je obsahu vlhkosti 0 – 2,5 %. K tomuto zvýšení dochází v důsledku zvýšených interakcí mezi částicemi. Při obsahu vlhkosti 3,5 – 10 % byl zjištěn podstatný pokles plastické energie vlivem oddálení částic vysokou vlhkostí. Zároveň se plastická energie zvyšuje s rychlostí lisování.

Vliv obsahu vlhkosti a rychlosti lisování na elastickou energii zachycuje obrázek č. 9. Elastická energie je nižší při obsahu vlhkosti do 2,5%, při vyšším obsahu vlhkosti nad 3,5% se zvyšuje. Počáteční snížení elastické energie je vysvětlováno vznikem pevnějších vazeb, které usnadňují vytvoření vodíkových a Van der Waalsových vazeb a redukcí oddělování částic. Ke zvýšení elastické energie dochází v důsledku vzniku více vrstev vody na povrchu částic. Se zvýšenou rychlostí lisování se zvyšuje i elastická energie.



Obr. č. 9: Vliv vlhkosti a rychlosti lisování na elastickou energii<sup>19</sup>

K. V. der V. Maarschalk et al.<sup>20</sup> se soustředili na hodnocení tablet lisovaných z předbobtnalého škrobu v souvislosti s různým obsahem vlhkosti.

Použitým materiálem byl předbobtnalý bramborový škrob (Paselli WA4). Po usušení, které probíhalo po dobu 24 hodin, byl uskladněn 3 dny v prostorách s kontrolovanou relativní vlhkostí. Po této době byla rovnovážná vlhkost rovna relativní vlhkosti vzduchu. Ploché tablety o hmotnosti 500 mg byly lisovány při tlaku v rozmezí 5 – 350 MPa a při třech různých lisovacích rychlostech: 3, 30 a 300 mm/s. Tablety použité ke studiu vykazovaly dvě různé rovnovážné vlhkosti 0,50 a 0,95.

Během lisování došlo k působení relativní vlhkosti vzduchu na použitý materiál. Relativní vlhkost se pohybovala v rozmezí 20 – 50%. Doba působení proměnlivé relativní vlhkosti byla ovšem příliš krátká, takže nedošlo ke znatelnému ovlivnění hmotnosti.

Výsledky ukázaly, že obsah vody jen nepatrně ovlivňuje skutečnou hustotu materiálu. Dále bylo zjištěno, že množství vazeb mezi částicemi se snižuje se zvyšujícím se množstvím absorbované vody. Následkem tohoto dochází k produkci křehkých tablet.

Radiální pevnost všech tablet se zvyšovala až do určitých hodnot tlaku a po dosažení těchto hodnot zůstávala pevnost tablet konstantní.

#### **2.2.2.6 Vliv viskozity na energie lisování**

Vlivem viskozity na lisovací vlastnosti ethylcelulosy se zabírali S. M. Upadrashta et al.<sup>21</sup>. K charakterizaci lisovatelnosti a zhutňovacích vlastností ethylcelulosy byly použity 4 různé analytické metody: data získaná ze záznamu síla – čas a síla – dráha, Heckelova analýza a data ze záznamu tvrdost tablet – lisovací síla.

Použita byla ethylcelulosa o 4 různých stupních viskozity, velikost částic se pohybovala v rozmezí 420 – 840  $\mu\text{m}$  a tablety byly lisovány při 2 – 12 kN. Hmotnost vylisovaných tablet byla 200 mg.

Se vzrůstající viskozitou ethylcelulosy se zvyšovala hustota i teplota tání. Při nižší viskozitě vykazovala ethylcelulosa lepší lisovatelnost, snadněji docházelo k deformaci částic. Se zvyšujícím se lisovacím tlakem se zvyšovala tvrdost tablet, čistá práce i elastická práce. Se vzrůstající viskozitou se snižovala čistá práce, zatímco elastická práce se zvyšovala.

### **3. Experimentální část**

#### **3.1 Použité suroviny**

*Mikrokrystická celulóza Avicel PH 102 – microcrystalline cellulose*

Šarže: 7908c

Výrobce: FMG EUROPE N.V., Belgie

*Stearan hořečnatý - Magnesii stearas*

Šarže: 480409

Výrobce: neuveden (dodavatel Zentiva, Praha)

*Aerosil 200 – Silicii dioxidum colloid.*

Šarže: 531010

Výrobce: neuveden (dodavatel Zentiva, Praha)

*Syloid 244 FP EU*

Šarže: 1000212656

Výrobce Grace GmbH & Co.KG, Spolková republika Německo

*Syloid AL – I FP*

Šarže: 1000208734

Výrobce: Grace GmbH & Co.KG, Spolková republika Německo

#### **3.2 Použité přístroje**

*Přístroj pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 – FRO 50 uvedený na obrázku č.10*

Výrobce: Zwick GmbH & Corp., Ulm, Německo

*Mísící krychle Erweka AR 401*

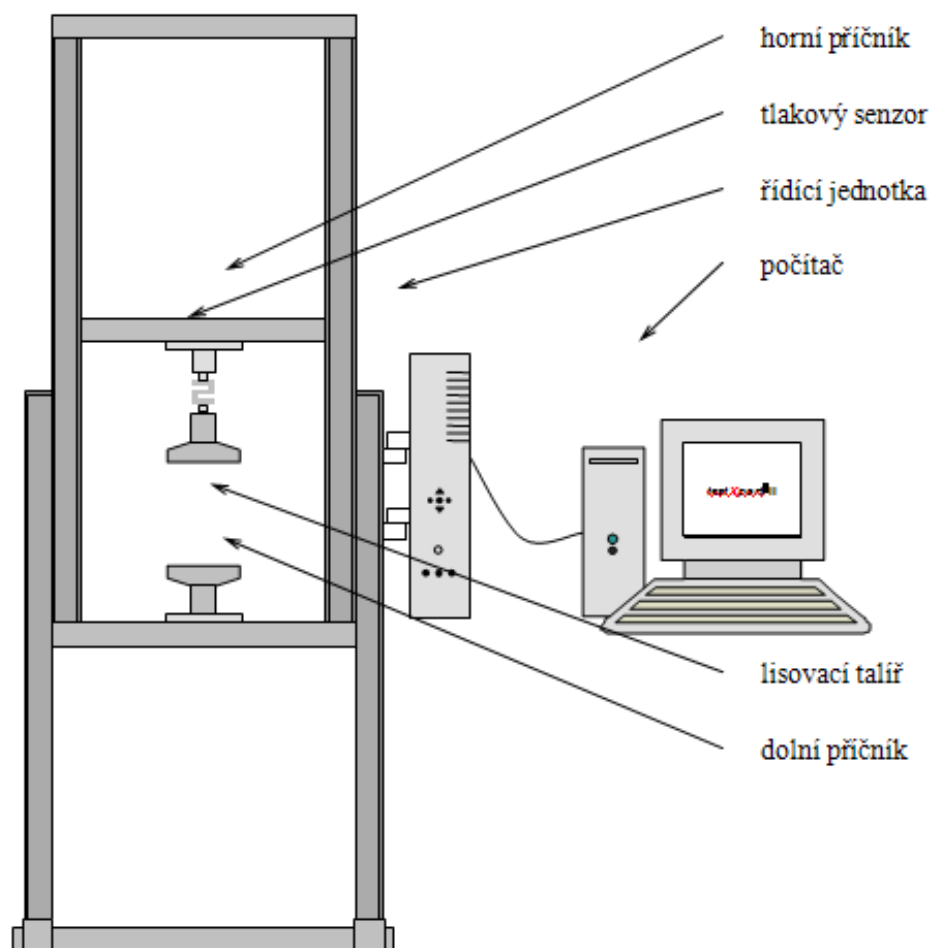
Výrobce: Erweka GmbH, Německo

*Laboratorní váhy A & D HR 120*

Výrobce: A & D Company, Japonsko

*Lisovací přípravek*

Výrobce: Machine Factory group Adamus HT, Polsko



Obr. č. 10: Přístroj pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 - FRO<sup>22</sup>



### **3.3 Postup práce**

#### **3.3.1 Příprava směsí**

Jednotlivé směsi byly vždy připraveny tak, aby obsahovaly 2% kluzné látky, tzn. při přípravě tabletoviny byly na analytických vahách naváženy 2g kluzné látky a 98 g mikrokrytalické celulosy. Celkové množství směsi bylo tedy 100 g. Tyto směsi se následně míchaly v mísící krychli Erweka při 105 otáčkách po dobu 5 minut.

#### **3.3.2 Příprava tablet**

Tablety o průměru 13 mm byly lisovány na přístroji pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 – FRO 50. Před vlastním lisováním byly na připojeném počítači nastaveny následující parametry lisování: předzatížení 2 N, rychlost předzatížení 2 mm/s, rychlost cyklu 2 mm/s. Lisování probíhalo při třech různých tlacích: 5 kN, 10 kN, 15 kN. Při každém tlaku bylo lisováno 10 tablet.

Vzorky o hmotnosti 0,500 g s přesností navážky  $\pm 2\text{mg}$  byly navažovány na analytických vahách, následně byl každý vzorek převeden do matrice a mírně sklepán.

Při nastavování lisu byl nejprve do lisovacího přípravku upevněn a zafixován spodní lisovací trn, následně horní lisovací trn. Poté byla mezi čelisti lisu vložena matrice se vzorkem a přístroj byl spuštěn. Horní čelist se pohybovala směrem k dolů k hornímu lisovacímu trnu a byla vylisována tableta. Po dosažení požadovaného tlaku, který byl předem nastaven, došlo automaticky k oddálení čelistí. Z lisu byla vyjmuta matrice, odstraněna spodní zajišťovací část a tlakem na horní trn byla vysunuta tableta.

### 3.3.3 Výpočet energií ze záznamu síla – dráha

Počítač zaznamenával průběh všech zkoušek. Ze získaných záznamů síla – dráha byly následně vypočítány energie E1, E2, E3, Elis, Emax a plasticita.

Záznam o měření z přístroje pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 – FRO 50 je uveden na obrázku č. 11.

#### Zk. parametry:

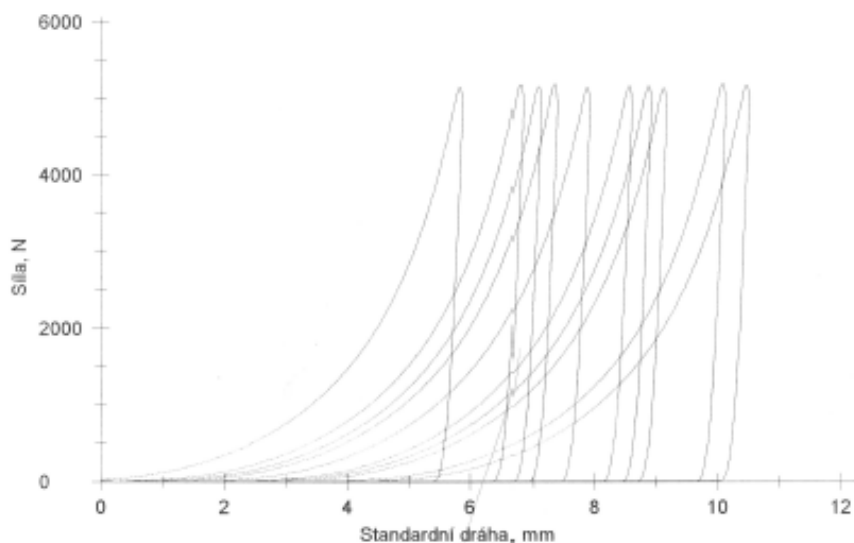
Zákazník :  
Zkoušel(a) : Tereza Motlová

Materiál : MCC 5kN  
Zkušební systém :

#### Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	Pl %
1	5148,44	5,83	7,604	6,707	0,684	15,00	7,39	90,75
2	5180,85	6,29	8,810	6,783	0,699	16,29	7,48	90,65
3	5159,46	6,09	8,358	6,652	0,688	15,70	7,34	90,63
4	5191,57	5,85	7,739	6,752	0,694	15,18	7,45	90,68
5	5143,00	5,89	7,719	6,727	0,699	15,14	7,43	90,59
6	5170,17	6,07	8,283	6,691	0,707	15,68	7,40	90,44
7	5158,96	5,87	7,707	6,738	0,697	15,14	7,43	90,63
8	5143,22	5,63	7,089	6,689	0,688	14,47	7,38	90,67
9	5196,21	6,09	8,428	6,694	0,699	15,82	7,39	90,55
10	5179,32	5,97	8,087	6,666	0,696	15,45	7,36	90,55

#### Grafické záznamy zkoušek:



#### Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	Pl %
x	5167,12	5,96	7,982	6,710	0,695	15,39	7,40	90,61
s	19,49	0,18	0,502	0,040	0,007	0,51	0,04	0,08
v	0,38	3,10	6,29	0,60	0,97	3,32	0,57	0,09

Obr. č. 11: Záznam síla – dráha z měření MCC při lisovacím tlaku 5kN

### 3.3.4 Použitá statistická metoda

Získané výsledky byly hodnoceny pomocí metody analýzy podle Otta<sup>23</sup>.

Regulační meze pro dané lisovací tlaky byly vypočítány podle uvedeného vzorce:

$$RM_{LT} = X \pm s_{LT} \times 1,95$$

$RM_{LT}$ .....regulační mez pro lisovací tlak

$X$ .....aritmetický průměr daného parametru

$s_{LT}$ .....průměrná směrodatná odchylka vztažená k lisovacímu tlaku

Regulační meze pro dané kluzné látky byly vypočítány podle uvedeného vzorce:

$$RM_{KL} = X \pm s_{KL} \times 2,33$$

$RM_{KL}$ .....regulační mez pro kluznou látku

$X$ .....aritmetický průměr daného parametru

$s_{KL}$ .....průměrná směrodatná odchylka vztažená ke kluzné látce

## 4. Tabulky a grafy

### 4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

E1.....	energie předlisování
E2.....	energie plasticity
E3.....	energie elasticity
Elis.....	energie využitá k lisování, součet E2 + E3
E <sub>max</sub> .....	celková energie, energie E1 dělená součtem E1 + E2 + E3
MCC.....	mikrokrystalická celulóza
Pl.....	plasticita
s.....	směrodatná odchylka
StMg.....	stearan hořečnatý
x.....	aritmetický průměr

## 4.2 Tabulky

Tabulka č. 1: Hodnoty energií lisování u MCC pro lisovací tlak 5 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	Pl [%]
1	7,604	6,707	0,684	7,390	15,000	90,750
2	8,810	6,783	0,699	7,480	16,290	90,650
3	8,358	6,652	0,688	7,340	15,700	90,630
4	7,739	6,752	0,694	7,450	15,180	90,680
5	7,719	6,727	0,699	7,430	15,140	90,590
6	8,283	6,691	0,707	7,400	15,680	90,440
7	7,707	6,738	0,697	7,430	15,140	90,630
8	7,089	6,689	0,688	7,380	14,470	90,670
9	8,428	6,694	0,699	7,390	15,820	90,550
10	8,087	6,666	0,696	7,360	15,450	90,550
x	7,982	6,710	0,695	7,400	15,390	90,610
s	0,502	0,040	0,007	0,040	0,510	0,080

Tabulka č. 2: Hodnoty energií lisování u MCC pro lisovací tlak 10 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	Pl [%]
1	21,074	11,464	2,065	13,530	34,600	84,740
2	22,241	11,414	2,076	13,490	35,730	84,610
3	22,292	11,316	2,077	13,390	35,680	84,490
4	21,646	11,446	2,107	13,550	35,200	84,460
5	22,384	11,402	2,085	13,490	35,870	84,540
6	21,214	11,449	2,123	13,570	34,790	84,360
7	22,394	11,319	2,123	13,440	35,840	84,210
8	22,739	11,267	2,120	13,390	36,130	84,170
9	23,053	11,482	2,128	13,610	36,660	84,360
10	22,360	11,477	2,136	13,610	35,970	84,310
x	22,140	11,403	2,104	13,510	35,650	84,420
s	0,636	0,077	0,026	0,080	0,620	0,180

Tabulka č. 3: Hodnoty energií lisování u MCC pro lisovací tlak 15 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	38,949	15,108	4,320	19,430	58,380	77,760
2	35,898	15,075	4,316	19,390	55,290	77,740
3	36,561	14,964	4,357	19,320	55,880	77,450
4	37,185	15,014	4,352	19,370	56,550	77,530
5	39,248	15,020	4,388	19,410	58,660	77,390
6	36,866	15,196	4,362	19,560	56,420	77,700
7	38,026	14,853	4,314	19,170	57,190	77,490
8	36,789	15,075	4,391	19,470	56,250	77,440
9	36,717	15,150	4,436	19,590	56,300	77,350
10	37,734	15,068	4,396	19,460	57,200	77,410
x	37,397	15,052	4,363	19,420	56,810	77,530
s	1,078	0,097	0,040	0,120	1,060	0,150

Tabulka č. 4: Hodnoty energií lisování u StMg pro lisovací tlak 5 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	7,131	6,385	0,710	7,090	14,230	90,000
2	6,885	6,424	0,707	7,130	14,020	90,080
3	7,955	6,402	0,706	7,110	15,060	90,070
4	7,109	6,430	0,722	7,150	14,260	89,910
5	6,330	6,344	0,711	7,060	13,390	89,920
6	7,968	6,390	0,713	7,100	15,070	89,960
7	6,777	6,397	0,716	7,110	13,890	89,930
8	6,370	6,307	0,703	7,010	13,380	89,970
9	7,303	6,364	0,716	7,080	14,380	89,890
10	7,328	6,345	0,719	7,060	14,390	89,820
x	7,116	6,379	0,712	7,090	14,210	89,960
s	0,563	0,039	0,006	0,040	0,580	0,080

Tabulka č. 5: Hodnoty energií lisování u StMg pro lisovací tlak 10 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	19,098	10,936	2,258	13,190	32,290	82,890
2	21,830	10,803	2,211	13,010	34,840	83,010
3	20,356	10,942	2,249	13,190	33,550	82,950
4	20,401	10,845	2,221	13,070	33,470	83,000
5	18,950	10,852	2,217	13,070	32,020	83,030
6	18,783	10,730	2,257	12,990	31,770	82,620
7	20,149	10,824	2,230	13,050	33,200	82,920
8	19,338	10,848	2,256	13,100	32,440	82,780
9	19,362	10,778	2,232	13,010	32,370	82,840
10	19,736	10,810	2,224	13,030	32,770	82,930
x	19,800	10,837	2,236	13,070	32,870	82,900
s	0,917	0,065	0,018	0,070	0,910	0,120

Tabulka č. 6: Hodnoty energií lisování u StMg pro lisovací tlak 15 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	34,504	13,934	4,643	18,580	53,080	75,010
2	36,895	13,939	4,705	18,640	55,540	74,760
3	33,815	13,885	4,685	18,570	52,390	74,770
4	34,357	13,777	4,661	18,440	52,790	74,720
5	35,584	13,706	4,633	18,340	53,920	74,740
6	35,967	13,954	4,693	18,650	54,610	74,830
7	34,293	13,900	4,719	18,620	52,910	74,650
8	35,486	13,715	4,713	18,430	53,910	74,430
9	35,067	13,767	4,692	18,460	53,530	74,580
10	36,532	13,726	4,622	18,390	54,920	74,650
x	35,250	13,830	4,681	18,510	53,760	74,710
s	1,022	0,101	0,030	0,110	1,020	0,150

Tabulka č. 7: Hodnoty energií lisování u Aerosilu 200 pro lisovací tlak 5 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	7,475	6,554	0,725	7,280	14,750	90,040
2	7,726	6,512	0,714	7,230	14,950	90,120
3	7,898	6,576	0,719	7,300	15,190	90,140
4	8,632	6,471	0,717	7,190	15,820	90,020
5	8,777	6,582	0,703	7,280	16,060	90,360
6	8,259	6,562	0,713	7,270	15,530	90,200
7	7,572	6,470	0,707	7,180	14,750	90,150
8	7,667	6,525	0,700	7,220	14,890	90,320
9	7,895	6,541	0,706	7,250	15,140	90,260
10	7,568	6,584	0,710	7,290	14,860	90,260
x	7,947	6,538	0,711	7,250	15,200	90,190
s	0,459	0,043	0,008	0,040	0,460	0,110

Tabulka č. 8: Hodnoty energií lisování u Aerosilu 200 pro lisovací tlak 10 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	20,976	11,112	2,259	13,370	34,350	83,100
2	21,852	11,112	2,238	13,350	35,200	83,240
3	21,882	11,099	2,212	13,310	35,190	83,380
4	21,709	11,159	2,229	13,390	35,100	83,350
5	22,828	11,088	2,221	13,310	36,140	83,310
6	21,725	11,151	2,181	13,330	35,060	83,640
7	21,223	11,102	2,192	13,290	34,520	83,510
8	21,782	11,190	2,191	13,380	35,160	83,620
9	21,416	11,107	2,180	13,290	34,700	83,600
10	22,199	11,186	2,211	13,400	35,600	83,490
x	21,759	11,131	2,211	13,340	35,100	83,430
s	0,515	0,038	0,026	0,040	0,520	0,180



Tabulka č. 9: Hodnoty energií lisování u Aerosilu 200 pro lisovací tlak 15 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	37,197	14,138	4,698	18,840	56,030	75,060
2	40,402	14,159	4,647	18,810	59,210	75,290
3	38,189	14,242	4,586	18,830	57,020	75,640
4	36,840	14,344	4,509	18,850	55,690	76,080
5	38,492	14,426	4,607	19,030	57,520	75,790
6	39,394	14,328	4,598	18,930	58,320	75,710
7	39,045	14,447	4,576	19,020	58,070	75,950
8	38,195	14,307	4,585	18,890	57,090	75,730
9	39,966	14,335	4,521	18,860	58,820	76,030
10	39,147	14,469	4,552	19,020	58,170	76,070
x	38,687	14,319	4,588	18,910	57,590	75,730
s	1,134	0,113	0,056	0,090	1,150	0,340

Tabulka č. 10: Hodnoty energií lisování u Syloidu AL - 1 pro lisovací tlak 5 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	6,591	6,527	0,700	7,230	13,820	90,320
2	7,026	6,521	0,687	7,210	14,230	90,470
3	7,909	6,532	0,699	7,230	15,140	90,330
4	7,648	6,505	0,694	7,200	14,850	90,360
5	6,313	6,459	0,687	7,150	13,460	90,380
6	6,972	6,557	0,716	7,270	14,240	90,150
7	7,901	6,482	0,690	7,170	15,070	90,380
8	7,600	6,532	0,689	7,220	14,820	90,460
9	6,314	6,467	0,675	7,140	13,460	90,550
10	6,419	6,502	0,679	7,180	13,600	90,550
x	7,069	6,508	0,692	7,200	14,270	90,400
s	0,651	0,031	0,012	0,040	0,670	0,120

Tabulka č. 11: Hodnoty energií lisování u Syloidu AL - 1 pro lisovací tlak 10 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	18,966	11,195	2,181	13,380	32,340	83,700
2	20,691	11,283	2,179	13,460	34,150	83,810
3	21,206	11,317	2,170	13,490	34,690	83,910
4	20,902	11,400	2,154	13,550	34,460	84,110
5	19,812	11,287	2,109	13,400	33,210	84,260
6	19,317	11,360	2,120	13,480	32,800	84,270
7	19,315	11,315	2,124	13,440	32,750	84,200
8	20,348	11,447	2,122	13,570	33,920	84,360
9	21,846	11,310	2,132	13,440	35,290	84,140
10	18,937	11,323	2,122	13,450	32,380	84,220
x	20,134	11,324	2,141	13,470	33,600	84,100
s	1,015	0,069	0,027	0,060	1,040	0,220

Tabulka č. 12: Hodnoty energií lisování u Syloidu AL - 1 pro lisovací tlak 15 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	33,417	14,720	4,433	19,150	52,570	76,860
2	38,692	14,889	4,478	19,370	58,060	76,880
3	35,939	14,697	4,432	19,130	55,070	76,830
4	33,311	14,951	4,414	19,370	52,680	77,210
5	36,388	14,923	4,399	19,320	55,710	77,230
6	33,095	14,930	4,371	19,300	52,400	77,350
7	36,936	15,079	4,451	19,530	56,470	77,210
8	35,604	14,890	4,485	19,380	54,980	76,850
9	36,887	14,891	4,453	19,340	56,230	76,980
10	35,953	14,862	4,424	19,290	55,240	77,060
x	35,622	14,883	4,434	19,320	54,940	77,050
s	1,830	0,110	0,035	0,110	1,880	0,190

Tabulka č. 13: Hodnoty energií lisování u Syloidu 244 pro lisovací tlak 5 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	6,966	6,464	0,693	7,160	14,120	90,310
2	6,944	6,500	0,686	7,190	14,130	90,460
3	7,164	6,412	0,685	7,100	14,260	90,340
4	7,395	6,389	0,674	7,060	14,460	90,460
5	7,053	6,383	0,672	7,060	14,110	90,480
6	6,988	6,397	0,665	7,060	14,050	90,580
7	7,264	6,418	0,669	7,090	14,350	90,560
8	8,291	6,425	0,672	7,100	15,390	90,530
9	6,187	6,365	0,668	7,030	13,220	90,500
10	6,674	6,372	0,657	7,030	13,700	90,650
x	7,093	6,412	0,674	7,090	14,180	90,490
s	0,538	0,042	0,011	0,050	0,550	0,100

Tabulka č. 14: Hodnoty energií lisování u Syloidu 244 pro lisovací tlak 10 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	18,914	11,127	2,076	13,200	32,120	84,280
2	20,695	11,023	2,112	13,140	33,830	83,920
3	20,106	11,099	2,113	13,210	33,320	84,010
4	19,951	11,080	2,097	13,180	33,130	84,090
5	19,450	11,231	2,088	13,320	32,770	84,320
6	18,724	11,073	2,116	13,190	31,910	83,960
7	20,482	11,001	2,130	13,130	33,610	83,780
8	19,803	11,058	2,105	13,160	32,970	84,010
9	19,925	11,047	2,086	13,130	33,060	84,110
10	19,924	11,032	2,118	13,150	33,070	83,900
x	19,797	11,077	2,104	13,180	32,980	84,040
s	0,622	0,066	0,017	0,060	0,600	0,170

Tabulka č. 15: Hodnoty energií lisování u Syloidu 244 pro lisovací tlak 15 kN

Tableta č.	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	Elis [J]	E <sub>max</sub> [J]	PI [%]
1	36,270	14,250	4,486	18,740	55,010	76,060
2	38,164	14,169	4,464	18,630	56,800	76,040
3	33,898	14,309	4,477	18,790	52,680	76,170
4	34,549	14,460	4,411	18,870	53,420	76,630
5	34,119	14,286	4,423	18,710	52,830	76,360
6	35,619	14,467	4,377	18,840	54,460	76,770
7	35,443	14,347	4,428	18,780	54,220	76,410
8	37,363	14,433	4,402	18,840	56,200	76,630
9	33,407	14,632	4,465	19,100	52,500	76,620
10	33,837	14,483	4,423	18,910	52,740	76,610
x	35,267	14,384	4,436	18,820	54,090	76,430
s	1,604	0,136	0,036	0,130	1,530	0,260

Tabulka č. 16: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro energii lisování E1

Lisovací tlak	Látka	$\bar{x}$ [J]	$s$ [J]
5 kN	MCC	7,982	0,502
	StMg	7,116	0,563
	Aerosil	7,947	0,459
	Syloid AL - 1	7,069	0,651
	Syloid 244	7,093	0,538
10 kN	MCC	22,140	0,636
	StMg	19,800	0,917
	Aerosil	21,759	0,515
	Syloid AL - 1	20,134	1,015
	Syloid 244	19,797	0,622
15 kN	MCC	37,397	1,078
	StMg	35,250	1,022
	Aerosil	38,687	1,134
	Syloid AL - 1	35,622	1,830
	Syloid 244	35,267	1,604

Tabulka č. 17: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro energii lisování E2

Lisovací tlak	Látka	x [J]	s [J]
5 kN	MCC	6,710	0,040
	StMg	6,379	0,039
	Aerosil	6,538	0,043
	Syloid AL - 1	6,508	0,031
	Syloid 244	6,412	0,042
10 kN	MCC	11,403	0,077
	StMg	10,837	0,065
	Aerosil	11,131	0,038
	Syloid AL - 1	11,324	0,069
	Syloid 244	11,077	0,066
15 kN	MCC	15,052	0,097
	StMg	13,830	0,101
	Aerosil	14,319	0,113
	Syloid AL - 1	14,883	0,110
	Syloid 244	14,384	0,136

Tabulka č. 18: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro energii lisování E3

Lisovací tlak	Látka	x [J]	s [J]
5 kN	MCC	0,695	0,007
	StMg	0,712	0,006
	Aerosil	0,711	0,008
	Syloid AL - 1	0,692	0,012
	Syloid 244	0,674	0,011
10 kN	MCC	2,104	0,026
	StMg	2,236	0,018
	Aerosil	2,211	0,026
	Syloid AL - 1	2,141	0,027
	Syloid 244	2,104	0,017
15 kN	MCC	4,363	0,040
	StMg	4,681	0,030
	Aerosil	4,588	0,056
	Syloid AL - 1	4,434	0,035
	Syloid 244	4,436	0,036

Tabulka č. 19: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro energii lisování Elis

Lisovací tlak	Látka	x [J]	s [J]
5 kN	MCC	7,400	0,040
	StMg	7,090	0,040
	Aerosil	7,250	0,040
	Syloid AL - 1	7,200	0,040
	Syloid 244	7,090	0,050
10 kN	MCC	13,510	0,080
	StMg	13,070	0,070
	Aerosil	13,340	0,040
	Syloid AL - 1	13,470	0,060
	Syloid 244	13,180	0,060
15 kN	MCC	19,420	0,120
	StMg	18,510	0,110
	Aerosil	18,910	0,090
	Syloid AL - 1	19,320	0,110
	Syloid 244	18,820	0,130



Tabulka č. 20: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek u energie lisování E<sub>max</sub>

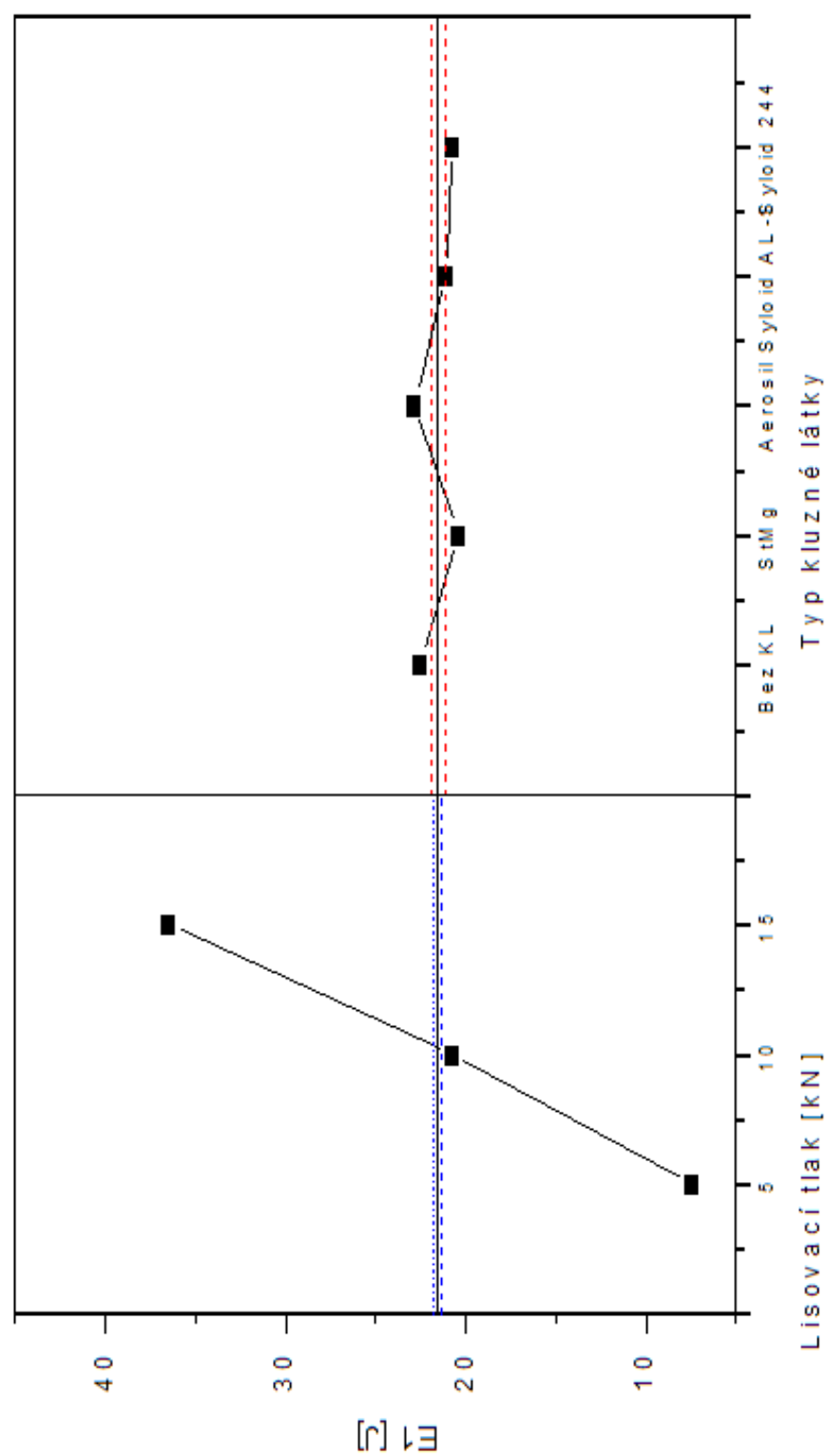
Lisovací tlak	Látka	x [J]	s [J]
5 kN	MCC	15,390	0,510
	StMg	14,210	0,580
	Aerosil	15,200	0,460
	Syloid AL - 1	14,270	0,670
	Syloid 244	14,180	0,550
10 kN	MCC	35,650	0,620
	StMg	32,870	0,910
	Aerosil	35,100	0,520
	Syloid AL - 1	33,600	1,040
	Syloid 244	32,980	0,600
15 kN	MCC	56,810	1,060
	StMg	18,510	0,110
	Aerosil	57,590	1,150
	Syloid AL - 1	54,940	1,880
	Syloid 244	54,090	1,530

Tabulka č. 21: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro plasticitu

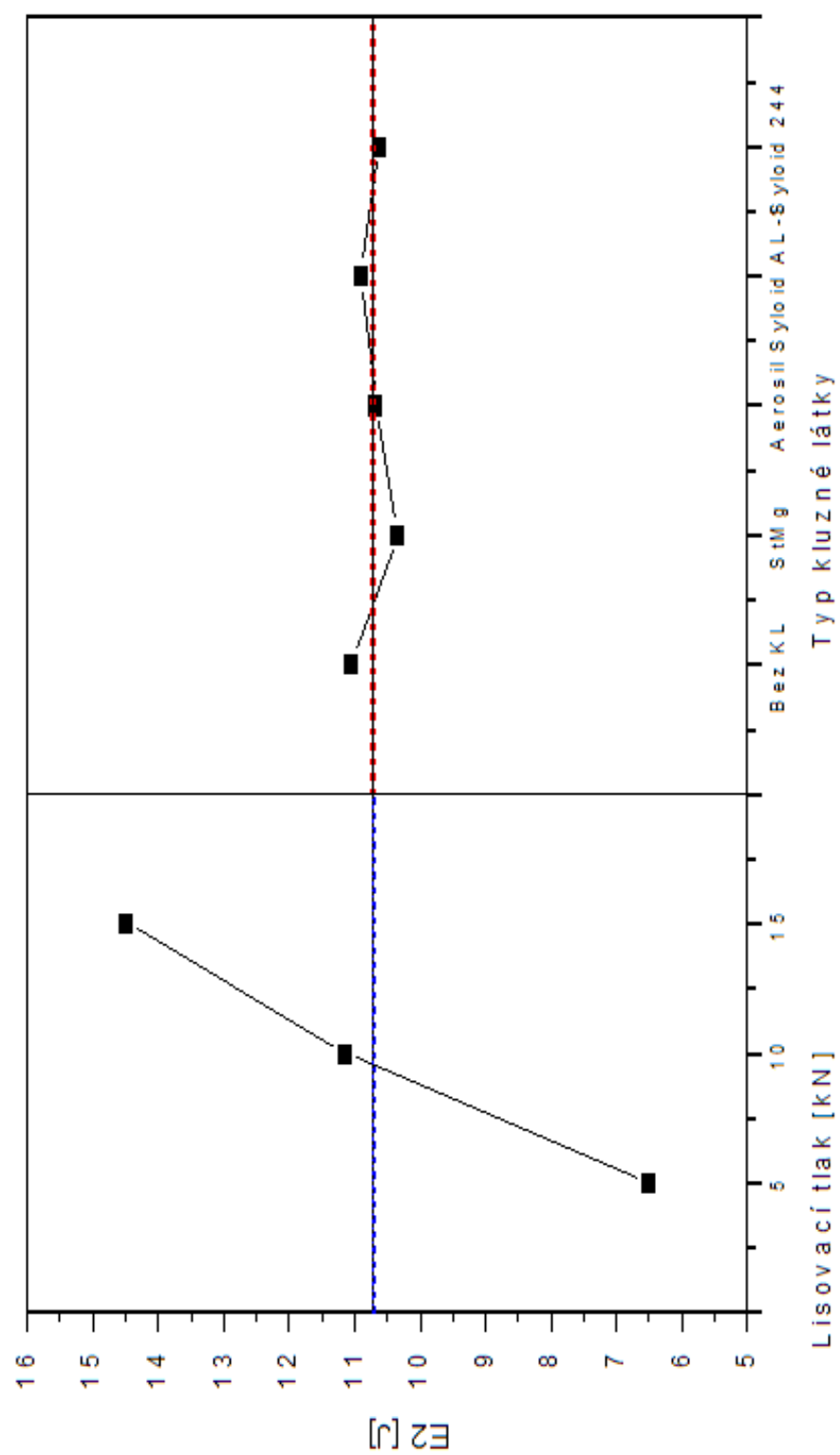
Lisovací tlak	Látka	x [J]	s [J]
5 kN	MCC	90,610	0,080
	StMg	89,960	0,080
	Aerosil	90,190	0,110
	Syloid AL - 1	90,400	0,120
	Syloid 244	90,490	0,100
10 kN	MCC	84,420	0,180
	StMg	82,900	0,120
	Aerosil	83,430	0,180
	Syloid AL - 1	84,100	0,220
	Syloid 244	84,040	0,170
15 kN	MCC	77,530	0,150
	StMg	74,710	0,150
	Aerosil	75,730	0,340
	Syloid AL - 1	77,050	0,190
	Syloid 244	76,430	0,260

### **4.3 Grafy**

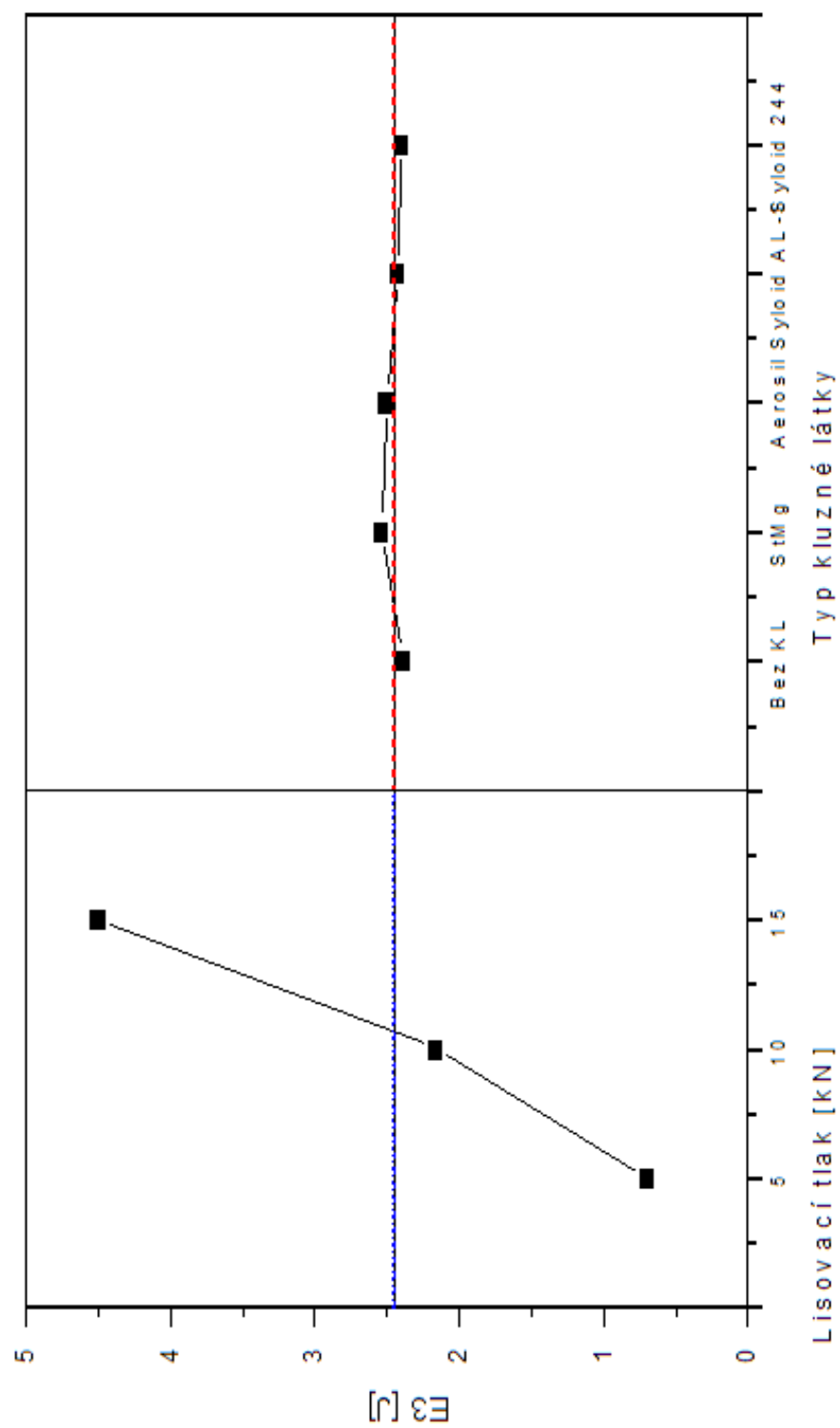
Graf č. 1: Vliv lisovacího tlaku a typu kluzné látky na parametr E1



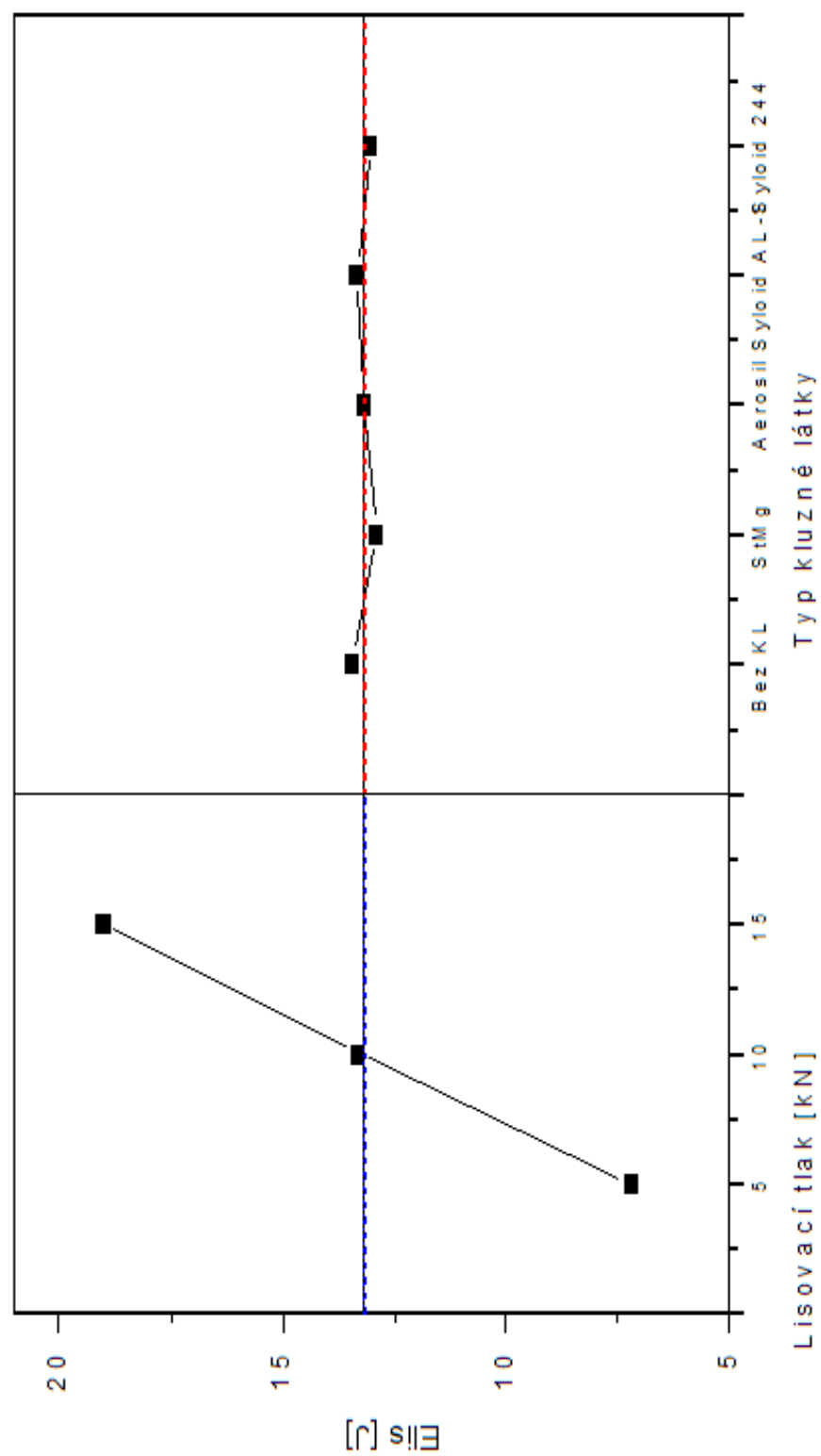
Graf č. 2: Vliv lisovacího tlaku a typu kluzné látky na parametr E2



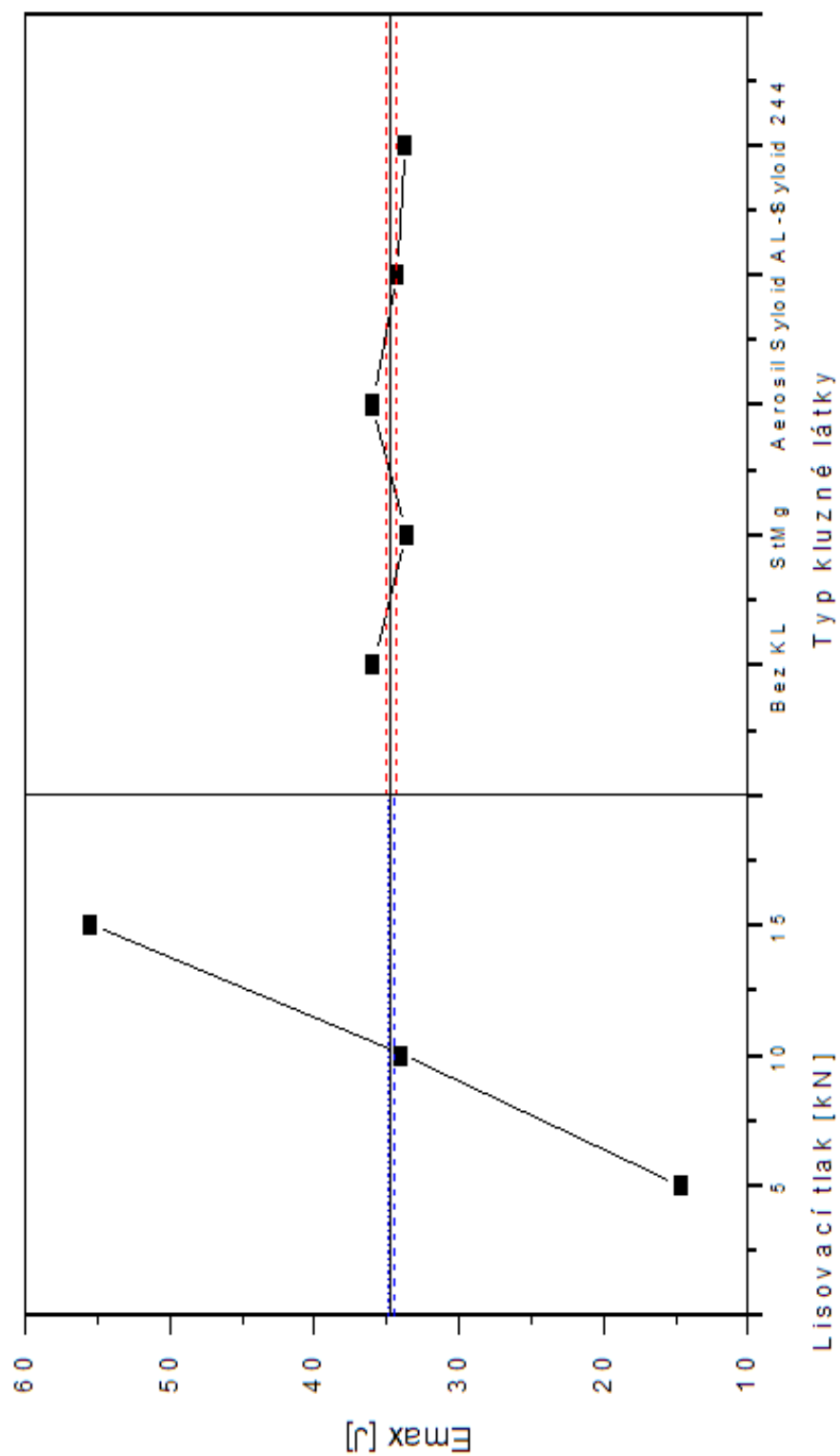
Graf č. 3: Vliv lisovacího tlaku a typu kluzné látky na parametr E3



Graf č. 4: Vliv lisovacího tlaku a typu kluzné látky na parametr Elis

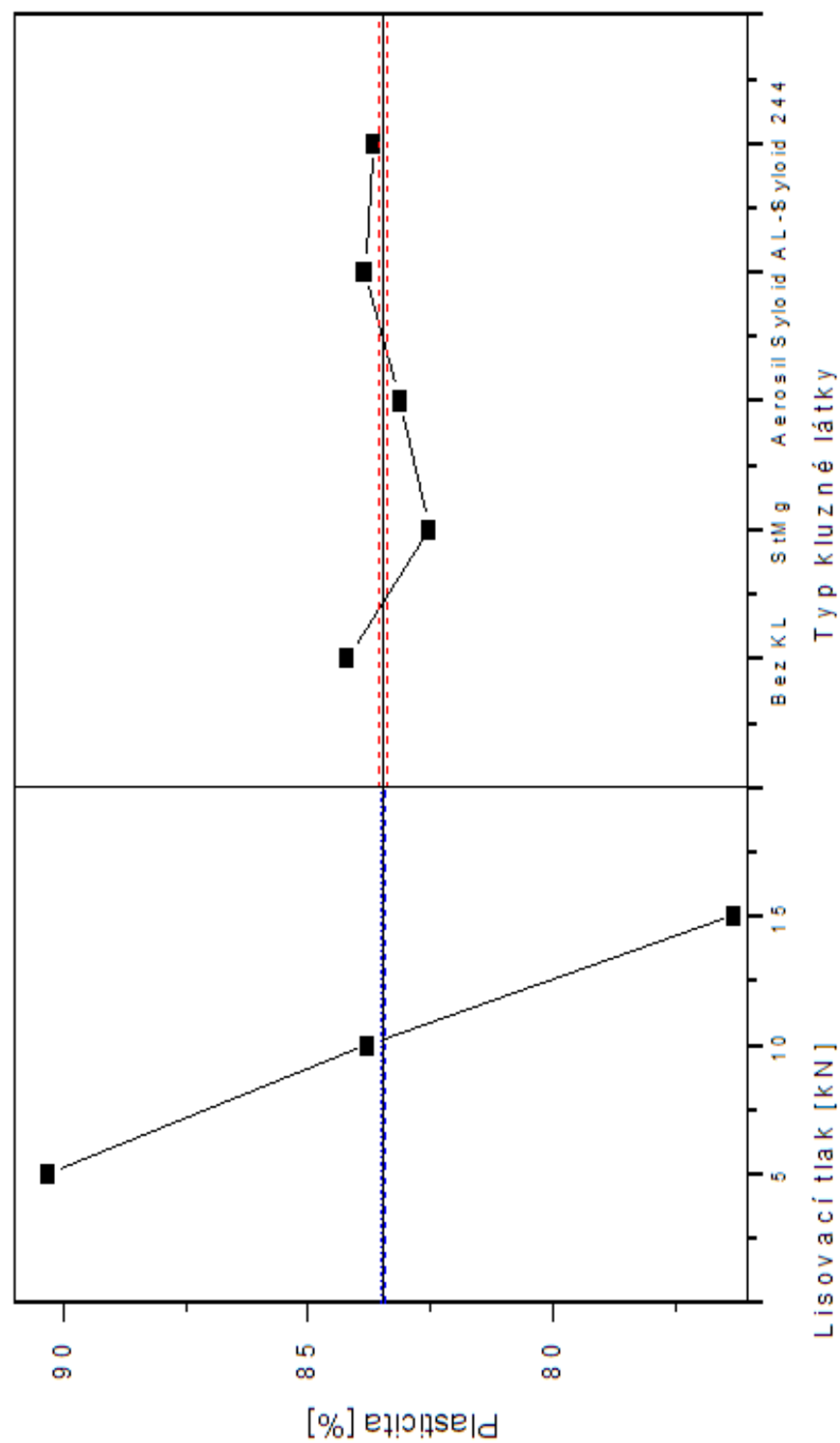


Graf č. 5: Vliv lisovacího tlaku a typu kluzné látky na parametr  $E_{max}$





Graf č. 6: Vliv lisovacího tlaku a typu kluzné látky na plasticitu



## **5. Diskuze**

### **5.1 Energie předlisování**

Energie předlisování se hodnotí parametrem  $E_1$ . Vyjadřuje energii, která se spotřebuje během fáze předlisování, tj. během fáze, ve které se vytlačuje vzduch z mezičásticových prostor. Při této fázi se dostávají do přímého kontaktu povrchy jednotlivých fází. Tato fáze je závislá na velikosti částic a dále na morfologických vlastnostech povrchu částic. Energii předlisování rovněž vyjadřuje parametr  $E_{\max}$ , tzn. energie  $E_1$  dělená součtem  $E_1 + E_2 + E_3$ .

#### **5.1.1 Vliv lisovacího tlaku**

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 až 21 a v grafech č. 1 a 5. Z výsledků vyplývá že s rostoucím lisovacím tlakem od 5 do 15kN se lineárně zvyšují i hodnoty energií  $E_1$ . Tyto výsledky se daly předpokládat.

#### **5.1.2 Vliv typu kluzné látky**

Daný vliv je uveden v tabulkách č. 1 až 21 a v grafech č. 1 a 5. Nejvyšší hodnota energie  $E_1$  je u tabletoviny bez kluzné látky. Nižší hodnoty energie byly zjištěny u směsi s kluznými látkami. Nejnižší hodnota byla nalezena u směsi se stearanem hořečnatým. U této látky se dá předpokládat nejvyšší kluzný efekt na přeuspořádávání částic během počátku lisovacího procesu. O něco vyšší hodnoty byly zjištěny u Syliodu AL - 1 a Syloidu 244.

Atypicky se chovala soustava s Aerosilem 200. Zde byla zjištěna energie vyšší než tomu bylo u soustavy bez kluzné látky. V daném případě nedošlo ke snížení tření během předlisování, ale naopak ke zvýšení tření mezi částicemi. Příčinu je možno hledat ve dvou faktorech. Prvním je velikost částic Aerosilu 200. Ostatní kluzné látky mají velikost částic od 3 – 20  $\mu\text{m}$ , Aerosil 200 má velikost

částic okolo 0,012  $\mu\text{m}$ . V důsledku velikosti částic vytváří Aerosil 200 aglomeráty, které nejenže snižují, ale naopak zvyšují tření mezi částicemi v první fázi lisovacího procesu. K podobným závěrům je možno dospět při sledování vlivu typu kluzné látky na parametr  $E_{\text{max}}$ . Z porovnání vztahu mezi  $E_{\text{max}}$  a  $E_1$  vyplývá, že mezi uvedenými hodnocenými parametry je lineární vztah vyjádřený následující rovnicí:

$$E_{\text{max}} = 1,117 \times E_1 + 10,637$$

při korelačním koeficientu  $r = 0,9872$ .

## **5.2 Energie fáze komprese**

Tato fáze je hodnocena pomocí parametru Elis, tzn. součtu energií  $E_2 + E_3$ .

### **5.2.1 Vliv lisovacího tlaku**

S rostoucí velikostí lisovacího tlaku od 5 do 15 kN byl zjištěn lineární vzrůst parametru Elis. Tento vliv je uveden v tabulkách č. 1 až 21 a v grafu č. 4.

### **5.2.2 Vliv typu kluzné látky**

Studované kluzné látky snižují energii Elis. Nejvyšší snížení bylo u stearanu hořečnatého, nejnižší snížení u Syloidu AL – 1.

U samotného plniva mikrokrystické celulosy dochází ve fázi lisování k přímému kontaktu povrchu jednotlivých částic a molekul a ke vzniku vodíkových vazeb na všech kontaktních místech. V případě přítomnosti kluzné látky tato kluzná látka sféricky brání kontaktu povrchu a zabraňuje tvorbě vodíkových vazeb. Toto stínění závisí na povrchových vlastnostech kluzných látek, tvaru částic a jejich velikosti.

Při porovnání Syloidu AL - 1 a Syloidu 244 se ukázalo, že vyšší snížení energie Elis bylo u Syloidu 244, což přímo souviselo s velikostí částic. Tato

kluzná látka má menší velikost částic, čili celkově větší počet částic, které více stíní mikrokrytalickou celulosu.

### **5.3 Energie fáze relaxace tablety – parametr E2**

Fáze relaxace se hodnotí pomocí parametru E2 a E3. E2 vyjadřuje energii, která zůstává v tabletě po ukončení lisovacího procesu. Energie E3 je ta, která se po skončení lisovacího procesu z tablety uvolnila. Vedle parametru E2 je rovněž možno použít parametr plasticity Pl, což je energie E2 dělená součtem energií E2 + E3. Plasticita se vyjadřuje v procentech. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 až 21 a v grafu č. 2.

#### **5.3.1 Vliv lisovacího tlaku**

S rostoucím lisovacím tlakem se parametr E2 lineárně zvyšuje, parametr Pl lineárně snižuje. Tento závěr se dal předpokládat.

#### **5.3.2 Vliv typu kluzné látky**

Kluzné látky snižují energii, která zůstává v tabletě po skončení lisovacího procesu. Nejvyšší snížení energie bylo zjištěno u stearanu hořečnatého, nejnižší snížení bylo u Syloidu Al – 1. Rozdíl v chování Syloidu AL - 1 a Syloidu 244 byl pravděpodobně způsoben velikostí částic daných kluzných látek ( viz předcházející bod 5.2.2).

Při porovnání parametru E2 a Pl byla zjištěna závislost mezi oběma parametry:

$$Pl = 2,222 \times E2 + 59,645$$

při korelačním koeficientu  $r = 0,9314$ .

## **5.4 Energie fáze relaxace tablety- parametr E3**

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 až 21 a v grafu č. 3.

### **5.4.1 Vliv lisovacího tlaku**

S rostoucím lisovacím tlakem se zvyšuje parametr E3. Tento vliv je uveden v tabulkách č. 1 až 21 a v grafu č. 3.

### **5.4.2 Vliv typu kluzné látky**

Kluzné látky oproti samotné mikrokrytalické celulóze zvyšují parametr E3. Čím byla energie E3 vyšší, tím vzniklo více vazeb a tableta byla pevnější. V případě použití kluzných látek vzniklo méně vazeb a soustava byla méně pevná. Proto se ve fázi relaxace tablety eliminovalo více vazeb a tableta více relaxovala.

## **6. Shrnutí závěrů práce**

### **6.1 Energie předlisování**

S rostoucím lisovacím tlakem se lineárně zvyšuje parametr  $E_1$  a  $E_{max}$ . Použité kluzné látky snížením tření snižují hodnoty energie  $E_1$  a  $E_{max}$ . Výjimkou je Aerosil 200, který zvyšuje tření pohybu částic, pravděpodobně v důsledku tvorby aglomerátů.

### **6.2 Energie fáze komprese**

S rostoucím lisovacím tlakem se zvyšuje  $E_{lis}$ . Kluzné látky snižují parametr  $E_{lis}$ , což je způsobeno sférickým stíněním částic a molekul mikrokrytalické celulosy. Důsledkem stínění je vznik menšího počtu vodíkových vazeb.

Syloid 244 způsobuje oproti Syloidu AL – 1 větší snížení energie  $E_{lis}$ , způsobené menší velikostí částic a větším stíněním.

### **6.3 Energie fáze relaxace tablety – parametr $E_2$**

S rostoucím lisovacím tlakem se parametr  $E_2$  lineárně zvyšoval a parametr plasticity  $P_l$  lineárně snižoval. Kluzné látky snižují energii  $E_2$  v důsledku stínění a zamezení tvorby vazeb. Nejvyšší snížení bylo zjištěno u stearanu hořečnatého, nejnižší u Syloidu AL – 1.

## **6.4 Energie fáze relaxace tablety – parametr E3**

S rostoucím lisovacím tlakem se zvyšoval parametr E3. Přítomnost kluzných látek zvyšuje energii E3 v důsledku menšího počtu vazeb, které se vytvořily během komprese. Při relaxaci dochází k eliminaci většího počtu vazeb a tím k větší relaxaci tablety.

## 7. Seznam použité literatury

---

<sup>1</sup> Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR : *Český lékopis 2009*, 1.vydání, Praha : Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, s. 1647.

<sup>2</sup> Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR : *Český lékopis 2009*, 1.vydání, Praha : Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, s. 2524.

<sup>3</sup> Wikipedie: Magnesium stearate,  
<[http://en.wikipedia.org/wiki/Magnesium\\_stearate](http://en.wikipedia.org/wiki/Magnesium_stearate)>, [ 3.3. 2012]

<sup>4</sup> Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C.: *Handbook of pharmaceutical excipients*, 5.vydání, London : Pharmaceutical Press, Washington : American Pharmacists Association, 2006, 918 s, ISBN 0-85369-618-7 (UK) ISBN 1-58212-058-7 (USA), s.188 – 189.

<sup>5</sup> Grace Davison: Syloid FP customer presentation 2012, propagační materiály firmy W. R. Grace & Co.-Conn, 2011, s. 16 – 18.

<sup>6</sup> Chalabala, M. et al., : *Technologie léků*, 2.vydání, Praha: Galén, 2001, 408 s, ISBN 80-7262-128-9, s. 239 – 242.

<sup>7</sup> Vachon, M. G., Chulia, D.: The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 177, s. 183 – 200.

<sup>8</sup> Antikainen, O., Yliruusi, J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force – distance compression profile. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 252, s. 253 – 261.



---

<sup>9</sup> Kása, P., Bajdik, J., Zsigmond, Z., Pintye-Hódi, K.: Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression, *Chemical Engineering and Processing*, 2009, 48, s.859 – 863.

<sup>10</sup> Busignies, V., Leclerc, B., Porion, P., Evesque, P., Couarraze, G., Tchoreloff, P.: Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2006, 64, s. 66 – 74.

<sup>11</sup> Garekani, H. A., Ford, J. L., Rubinstein, M. H., Rajabi-Siahboomi, A. R.: Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral and thin plate-like crystals of paracetamol, *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 187, s. 77 – 89.

<sup>12</sup> Mohammed, H., Briscoe, B. J., Pitt, K. G.: A study on the coherence of compacted binary composites of microcrystalline cellulose and paracetamol, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2006, 63, s. 19 – 25.

<sup>13</sup> Podczec, F., Révész, P.: Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders, *International Journal of Pharmaceutics*, 1993, 91, s. 183 – 193.

<sup>14</sup> Kim, H., Venkatesh, G., Fassihi, R.: Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator, *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 161, s. 149 – 159.

<sup>15</sup> Akande, O. F., Rubinstein, M. H., Rowe, P. H., Ford, J. L.: Effect of compression speed on the compaction properties of a 1:1 paracetamol-microcrystalline cellulose mixture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main-compression, *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 157, s. 127 – 136.

- 
- <sup>16</sup> Velasco, V., Muñoz–Ruiz, A., Monedero, C., Jiménez – Castellanos, R.: Force - displacement parameters of maltodextrins after the addition of lubricants. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 152, s. 111 – 120.
- <sup>17</sup> Larhrib, H. Wells, J. I.: Polyethylene glycol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure, *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 159, s. 75 – 83.
- <sup>18</sup> Patel, S., Kaushal, A. M., Bansal, A. K.: Lubrication potential of magnesium stearate studied on instrumented rotary tablet press, *AAPS PharmSciTech*, 2007, 8(4), článek 89, s. E1 – E8.
- <sup>19</sup> Nokhodchi, A., Rubinstein, M. H., Larhrib, H., Guyot, J. C.: The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen, *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 120, s. 13 – 20.
- <sup>20</sup> Maarschalk, K. V. der V., Vromans, H., Groenendijk, W., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F.: Effect of water on deformation and bonding of pregelatinized starch compacts, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1997, 44, s. 253 – 260.
- <sup>21</sup> Upadrashta, S. M., Katikaneni, P. R., Hileman, G. A., Neau, S. H., Rowlings, C. E.: Compressibility and compactibility properties of ethylcellulose, *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, 112, s. 173 – 179.
- <sup>22</sup> Ondrejček, P: Stanovení lisovatelnosti mikrokrytalických celulos : diplomová práce. Hradec Králové : Karlova univerzita v Hradci Králové, Farmaceutická fakulta, 2009, s. 56.
- <sup>23</sup> Ott, E. R.: *Process quality control*, McGraw-Hill, Inc., USA, 1975, 379 s, ISBN 0-07-047923-2.